ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2022 | Том 16 | №2

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET

НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

медицинский совет

2022 | Том 16 | №2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Неврология. Ревматология

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:
Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция:
Ответственный за выпуск: Людмила Головина
Ведущие редакторы: Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко, Ирина Филиппова, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Мария Балицкая, Сергей Палилов, Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:
105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25 (многоканальный).
Для корреспонденции:
Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:
https://remedium.ru
Сайт журнала: https://www.med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Каталог Почты России – подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 28 февраля 2022 г.
Тираж 40 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007
Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала **«Медицинский совет»** – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.
Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:

eLIBRARY.RU Google Dimensions СОЦИОНЕТ DOAJ Russian Science Citation Index Scopus

Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	28.02.2022
№4	«Пульмонология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.03.2022
№5	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.03.2022
№6	«Терапия» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.06.2022
№12	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	31.07.2022
№14	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2022
№16	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.09.2022
№17	«Кардиология» *гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович*	30.09.2022
№18	«Пульмонология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	30.09.2022
№19	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.10.2022
№22	«Онкология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2022

medical council meditsinskiy sovet 2022 | Vol. 16 | №2
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

Neurology. Rheumatology

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:
Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:
Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina
Editorial team: Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko, Yulia Cherednichenko, Irina Filippova, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Mariya Balitskaya, Sergey Palilov, Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:
71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:
https://remedium.ru
Website of the journal:
https://www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND). The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on February 28, 2022.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2022

Year of journal foundation: 2007
Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal ***Medical Council*** (***Meditsinskiy sovet***) is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.
The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.
The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.
The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:

eLIBRARY.RU Google Dimensions СОЦИОНЕТ DOAJ Russian Science Citation Index Scopus

List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	28.02.2022
№4	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.03.2022
№6	Therapy *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.03.2022
№7	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.06.2022
№12	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	31.07.2022
№14	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.07.2022
№15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.09.2022
№17	Cardiology *Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov*	30.09.2022
№18	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	30.09.2022
№19	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.10.2022
№22	Oncology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2022

медицинский совет
2022 | Том 16 | №2
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) *(гастроэнтерология)*

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (эндокринология)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гнусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

medical council meditsinskiy sovet 2022 | Vol. 16 | №2
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Vladimir A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Reumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) *(Gastroenterology)*

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (endocrinology)

A.A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

S.F. Gnusaev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) *(Endocrinology)*

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci.(Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

медицинский совет
2022 | Том 16 | №2
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Содержание

Содержание

Цереброваскулярные заболевания

Янишевский С.Н., Онищенко Л.С., Гневышев Е.Н., Гайкова О.Н., Яковлев Е.В., Смирнов А.А.
Нейровоспаление головного мозга при инсульте у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 8

Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Латыпова З.К., Гайнетдинова Г.Р.
Состояние просвета магистральных сосудов головного мозга и системы регуляции мозгового кровообращения у больных с ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов 15

Когнитивные расстройства

Бордовский С.П., Толмачев К.Д., Крюкова К.К., Гурина О.И., Преображенская И.С.
Когнитивные нарушения у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 24

Коберская Н.Н.
Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции 35

Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С.
Оценка эффективности когнитивно-моторного тренинга в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами 44

Терапия боли

Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Мансуров Д.М.
Дифференциальный диагноз и лечение боли в шее 52

Головная боль и головокружение

Беденко А.С., Антоненко Л.М.
Витамин D и гомоцистеин при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении 63

Нервно-психические расстройства

Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г.
Психиатрические и неврологические аспекты нарушения сна после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) 70

Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Юлин В.С., Суслов А.Г., Беляков К.М., Фомин С.В.
Динамика вегетативных, инсомнических и нейропсихологических проявлений в процессе терапии постковидного синдрома 76

Паркинсонизм

Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С.
Агонисты дофаминовых рецепторов: классические и нестандартные сферы применения 86

Заболевания периферической нервной системы

Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Новиков В.Н., Ловчев И.М.
Диабетическая невропатия в сочетании с дефицитарным состоянием 95

Ревматология

Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Аболешина А.В., Коваленко А.А.
Локальная инъекционная терапия: применение гиалуроновой кислоты при остеоартрите и других заболеваниях суставов 100

Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И.
Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные) 106

Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.
Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы в реальной клинической практике у пациентов с болевым синдромом в плечевом суставе 114

Практика

Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А.
Стресс и стресс-индуцированные расстройства 127

Монгуш Х.Д., Кыргыс А.В., Седип А.А., Шыырап А.Э., Ондар А.Б., Жестикова М.Г.
Результаты применения нейропротективного препарата Целлекс при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии 135

Девликамова Ф.И., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х.
Радикулопатия у пациента с диабетической полинейропатией: сложности диагностики и терапии 146

medical council meditsinskiy sovet 2022 | Vol. 16 | №2
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

Cerebrovascular diseases

Yanishevskiy S.N., Onishchenko L.S., Gnevyshev E.N., Gaikova O.N., Yakovlev E.V., Smirnov A.A.
Neuroinflammation of the brain in stroke in patients with type 2 diabetes mellitus 8

Khasanova D.R., Danilova T.V., Latypova Z.K., Gainetdinova G.R.
The state of the lumen of the major cerebral vessels and systems of regulation of cerebral circulation in patients with cerebral ischemia with the development of epileptic seizures 15

Cognitive Disorders

Bordovsky S.P., Tolmachev K.D., Kriukova K.K., Gurina O.I., Preobrazhenskaya I.S.
Cognitive impairment in hospitalized patients with COVID-19 24

Koberskaya N.N.
Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction 35

Kindarova A.A., Fantalis D., Preobrazhenskaya I.S.
Evaluation of the cognitive-motor training effectiveness in combination with drug therapy among patients with moderate cognitive disorders: the own research results 44

Pain therapy

Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Mansurov D.M.
Differential diagnosis and treatment of neck pain 52

Headache and dizziness

Bedenko A.S., Antonenko L.M.
Vitamin D and homocysteine in benign paroxysmal positional vertigo 63

Neuropsychiatric disorders

Spektor E.D., Poluektov M.G.
Psychiatric and neurological aspects of sleep disturbance after coronavirus infection (COVID-19) 70

Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Yulin V.S., Suslov A.G., Beliakov K.M., Fomin S.V.
Dynamics of vegetative, insomnia and neuropsychological manifestations during the treatment of post-COVID syndrome 76

Parkinsonism

Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S.
Dopamine receptor agonists: standard and non-standard applications in medicine 86

Peripheral nervous system diseases

Zinovyeva O.E., Egorov P.D., Novikov V.N., Lovchev I.M.
Diabetic neuropathy in combination with deficiency state 95

Rheumatology

Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Aboleshina A.V., Kovalenko A.A.
Local injection therapy: the use of hyaluronic acid in osteoarthritis and other joint diseases 100

Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I.
Post covid syndrome and rheumatic diseases: focus on rheumatoid arthritis (own data) 106

Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Zavodovskii B.V.
Pain syndrome in the shoulder joint. Clinical significance of bioactive concentrate of small seafish in real clinical practice 114

Practice

Ebzeeva E.Yu., Polyakova O.A.
Stress and stress-induced disorder 127

Mongush K.D., Kyrgys A.V., Sedip A.A., Shyyrap A.E., Ondar A.B., Zhestokova M.G.
Results of using the neuroprotective drug Cellex in non-traumatic intracranial hemorrhage 135

Devlikamova F.I., Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh.
Radiculopathy in diabetic polyneuropathy patients: difficulties in the diagnosis and therapy 146

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-8-14

Оригинальная статья / Original article

Нейровоспаление головного мозга при инсульте у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

С.Н. Янишевский[1,2], Л.С. Онищенко[1], Е.Н. Гневышев[3,4], О.Н. Гайкова[5], Е.В. Яковлев[4,6,7]✉, vmeda-ev@mail.ru, **А.А. Смирнов**

[1] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

[2] Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

[3] 3-й Военный госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалина, д. 13

[4] Институт прикладного психоанализа и психологии, Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3

[5] Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

[6] Медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126

[7] Московский государственный областной университет, 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10а, стр. 1

Резюме

Введение. В структуре общей смертности населения церебральный инсульт занимает второе место и лидирует среди причин инвалидизации. Несмотря на огромное число пациентов с диабетом и инсультом, механизмы, лежащие в основе такой предрасположенности, остаются малоизученными. Морфологические изменения головного мозга при диабет-индуцированном нейровоспалении практически нигде не описаны.

Цель. Установить закономерность патоморфологических изменений головного мозга, ассоциированных с нейровоспалением, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших инсульт.

Материалы и методы. На секционном материале исследованы изменения головного мозга и артерий у 27 умерших от инсульта (6 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 60 до 97 лет, средний возраст 75 ± 7,2 года, имевших сахарный диабет 2-го типа, группу сравнения составили 32 умерших от инсульта (14 мужчин, 18 женщин) с дисциркуляторной энцефалопатией без СД в возрасте от 42 до 100 лет (средний возраст – 68,5 ± 14,2 года). Выполнено светооптическое и электронно-микроскопическое исследование головного мозга, иммуногистохимические реакции: непрямая иммунопероксидазная реакция с глиофибриллярным белком, виментином и маркерами иммунофенотипирования макрофагов – CD-68, CD-163, CD-21, CD-23, CD-11c, HAM.

Результаты. Установлено, что нейровоспаление характеризуется макрофагально-микроглиальной активацией, проникновением антигенпрезентирующих клеток через поврежденный гематоэнцефалический барьер, поражением нейронального и глиального клеточных пулов. Выявлена выраженная макрофагальная инфильтрация при помощи иммуногистохимических методов исследования с CD-68. Периваскулярно располагаются макрофаги моноцитарного ряда и антигенпрезентирующие клетки, мигрирующие через поврежденный гематоэнцефалический барьер и экспрессирующие рецептор CD-11c. Наблюдается феномен смены фенотипа макрофагов с М2-типа, обладающих саногенетической активностью, на М1-тип, ответственный за воспалительное повреждение.

Выводы. Выраженная инфильтрация ткани головного мозга у пациентов с инсультом при сахарном диабете 2-го типа как резидентными макрофагами, так и макрофагами моноцитарного ряда ассоциирована с прогрессирующим нейровоспалением.

Ключевые слова: нейровоспаление, инсульт, сахарный диабет 2-го типа, гематоэнцефалический барьер, микроглия, моноцитарные макрофаги, резидентные макрофаги

Для цитирования: Янишевский С.Н., Онищенко Л.С., Гневышев Е.Н., Гайкова О.Н., Яковлев Е.В., Смирнов А.А. Нейровоспаление головного мозга при инсульте у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022;16(2):8–14. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-8-14.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroinflammation of the brain in stroke in patients with type 2 diabetes mellitus

Stanislav N. Yanishevskiy[1,2], Ludmila S. Onishchenko[1], Evgeniy N. Gnevyshev[3,4], Olga N. Gaikova[5], Evgeny V. Yakovlev[4,6,7]✉, vmeda-ev@mail.ru, **Alexander A. Smirnov[7]**

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

[2] Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov, Almazov National Medical Research Center; 12, Mayakovsky St., St Petersburg, 191014, Russia

[3] 3rd Military Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation; 13, Tsimbalin St., St Petersburg, 192171, Russia

© Янишевский С.Н., Онищенко Л.С., Гневышев Е.Н., Гайкова О.Н., Яковлев Е.В., Смирнов А.А., 2022

[4] Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology, University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia

[5] Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency; 1, Bekhterev St., St Petersburg, 1192019, Russia

[6] Medical Centre "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya Str., St Peterburg, 190121, Russia

[7] Moscow State Regional University; 10a, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia

Abstract

Introduction. In the structure of the total mortality of the population, cerebral stroke ranks second and leads among the causes of disability. Despite the huge number of patients with diabetes and stroke, the mechanisms underlying this predisposition remain poorly understood. Morphological changes of the brain in diabetes-induced neuroinflammation are practically not described anywhere.

Objective. To establish the patterns of pathomorphological changes of the brain associated with neuroinflammation in patients with type 2 diabetes mellitus who have suffered a stroke.

Materials and methods. On the sectional material, changes in the brain and arteries were studied in 27 stroke deaths (6 men and 21 women), aged 60 to 97 years, average age 75 ± 7.2 years, who had type 2 diabetes mellitus, the comparison group consisted of 32 stroke deaths (14 men, 18 women) with dyscirculatory encephalopathy without type 2 diabetes aged 42 to 100 years (average age 68.5 ± 14.2 years). Light-optical and electron microscopic examination of the brain, immunohistochemical reactions were performed: indirect immunoperoxidase reaction with gliofibrillary protein, vimentin and macrophage immunophenotyping markers – CD-68, CD-163, CD-21, CD-23, CD-11c, HAM.

Results. It has been established that neuroinflammation is characterized by macrophage-microglial activation, penetration of antigen-presenting cells through the damaged blood-brain barrier, damage to neuronal and glial cell pools. Pronounced macrophage infiltration was revealed using immunohistochemical methods of investigation with CD-68. Monocytic macrophages and antigen-presenting cells are located perivascularly, migrating through the damaged blood-brain barrier and expressing the CD-11c receptor. There is a phenomenon of changing the phenotype of macrophages from M2-type, with sanogenetic activity, to M1-type, responsible for inflammatory damage.

Conclusions. Pronounced infiltration of brain tissue in stroke patients with type 2 diabetes mellitus by both resident macrophages and monocytic macrophages is associated with progressive neuroinflammation.

Keywords: neuroinflammation, stroke, type 2 diabetes mellitus, blood-brain barrier, microglia, monocytic macrophages, resident macrophages

For citation: Yanishevskiy S.N., Onishchenko L.S., Gnevyshev E.N., Gaikova O.N., Yakovlev E.V., Smirnov A.A. Neuroinflammation of the brain in stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):8–14. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-8-14.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – важнейшая медико-социальная проблема во многих странах мира. Не менее важная проблема – сосудистые заболевания головного мозга вследствие их большой распространенности и серьезной тяжести последствий. В структуре общей смертности населения церебральный инсульт занимает второе место и лидирует среди причин инвалидизации. Причем замедление снижения смертности многими авторами связывается именно с высоким распространением факторов риска – артериальной гипертензией, СД, сердечными аритмиями. СД2 является самостоятельным модифицируемым фактором риска хронической кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии. Однако, несмотря на огромное число пациентов с диабетом и инсультом, механизмы, лежащие в основе такой предрасположенности, остаются до конца не изученными. Морфологические изменения головного мозга при диабет-индуцированном нейровоспалении практически нигде не описаны и не систематизированы. Понимание механизмов, управляющих возникновением т. н. глобального воспаления головного мозга, будет способствовать модуляции этого воспаления в качестве потенциальной терапевтической стратегии при инсульте. Микроглия и макрофаги ЦНС представляют собой высокоспециализированную сеть резидентных клеток, которые участвуют в гомеостазе, а также в развитии и течении заболеваний головного и спинного мозга. Основные популяции макрофагов происходят от эмбриональных предшественников и обновляются независимо от гемопоэтических стволовых клеток. Роль макрофагов в эмбриогенезе, скорее всего, связана с очисткой тканей от апоптотических тел и нейропластичностью ЦНС [1]. Имеются результаты о том, что макрофаги являются зрелыми дифференцированными клетками, которые могут обладать потенциалом самообновления, аналогичным потенциалу гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [2]. Зрелые макрофаги могут размножаться в ответ на специфические стимулы неограниченно долго без трансформации или потери функциональной дифференцировки. Предполагается, что популяции макрофагов, обитающих в тканях, высеваются во время волн эмбрионального кроветворения и самообновляются независимо от вклада ГСК во взрослом возрасте [3].

Макрофаги ЦНС играют особую роль в гомеостазе и иммунитете, но они также способствуют широкому спектру патологий и вследствие этого являются привлекательными терапевтическими мишенями [4]. При повреж-

дении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) моноциты могут проникать в ЦНС и генерировать макрофаги, т. е. эти клетки пополняются из циркулирующего пула моноцитов через поврежденный ГЭБ и быстро дифференцируются в резидентные клетки глии. Так, при рассеянном склерозе и на модели экспериментального аутоиммунного энцефалита (ЭАЭ) микроглия и макрофаги образуются в результате пролиферации предшественников резидентных клеток и рекрутирования предшественников, переносимых кровью, соответственно [5]. По оценкам отдельных авторов, эти два процесса вносят почти одинаковый вклад в устойчивый оборот резидентных макрофагов и микроглии [6]. Предполагается, что количество клеток микроглии остается неизменным с поздних постнатальных стадий онтогенеза до старения и поддерживается пространственной и временной связью пролиферации и апоптоза [7].

Результаты некоторых исследований показывают, что микроглия создает плотную сеть с региональными различиями, а высокие показатели региональной текучести бросают вызов универсальной концепции долголетия микроглии. Самообновление микроглии и макрофагов в стационарных условиях представляет собой случайный процесс, но при патологии эта случайность переходит в выбранную клональную микроглиальную экспансию. Имеются исследования, в которых раскрывается как динамическая, так и дискретная самоорганизация зрелой микроглии и макрофагов в здоровой и больной ЦНС [8]. Различные предшественники макрофагов обладают почти одинаковым потенциалом для развития в резидентные макрофаги, но они конкурируют за ограниченное число ниш обитания. Жесткая регуляция ниши гарантирует, что моноциты не дифференцируются в макрофаги, когда ниша заполнена, но вместе с тем эти клетки могут эффективно дифференцироваться в макрофаги, когда ниша доступна [9]. По данным ряда авторов, микроглия фенотипически различается в зависимости от топологического распределения в ЦНС. Так, микроглия мозжечка оказалась смещенной в сторону более иммунного и метаболически требовательного фенотипа, возможно, из-за более высокого содержания в мозжечке белого вещества. Напротив, микроглия в коре головного мозга и полосатом теле находилась в более спокойном состоянии, а микроглия гиппокампа представляла собой промежуточный фенотип [10].

Популяция миелоидных клеток ЦНС включает в себя паренхимную микроглию и внепаренхимные менингеальные, периваскулярные и сосудистые макрофаги, а также моноциты, ассоциированные с заболеванием [11]. Внепаренхимные макрофаги головного мозга имеют общую экспрессию нескольких фенотипических маркеров. Как и микроглия, все макрофаги сосуществуют в ЦНС в устойчивом состоянии, но проявляют специфические трансформации во время старения в моделях болезни Альцгеймера и рассеянного склероза [12]. Существует гипотеза о том, что локальная среда интерфейса «кровь – мозг» направляет дифференцировку эмбриональных макрофагов в направлении фенотипа внепаренхимных макрофагов [13]. При нейровоспалении микроглия может значительно способствовать повреждению тканей, высвобождая воспалительные цитокины. Массовое цитометрическое исследование в модели острого аутоиммунного энцефалита выявило семь различных популяций микроглии, экспрессирующих различные уровни провоспалительных, в основном TNF-α, IL-6, GM-CSF, и противовоспалительных (TGF-β и IL-10) цитокинов [14]. Недавнее исследование, основанное на двухфотонной прижизненной микроскопии во время экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), показало, что макрофаги ЦНС переходят от провоспалительного к заживляющему фенотипу в зависимости от поражения [15]. Макрофаги, полученные из моноцитов, обладают высокой фагоцитарной активностью и воспалительными свойствами, в то время как макрофаги, возникающие путем самообновления, демонстрируют неожиданный признак глобального подавления клеточного метаболизма в начале заболевания [16].

Цель исследования: установить закономерности патоморфологических изменений головного мозга, ассоциированных с нейровоспалением, у пациентов с СД2, перенесших инсульт.

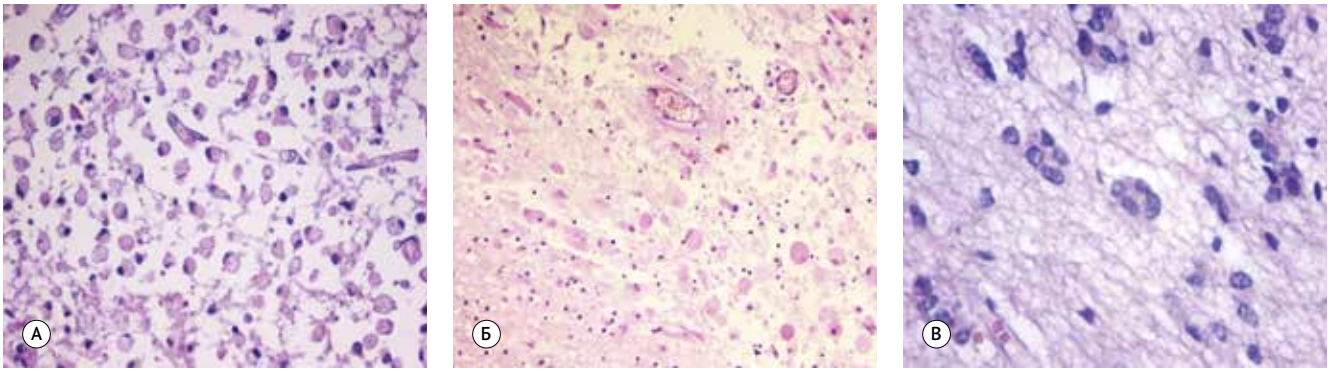
Задачи:

- Изучить морфологические изменения в головном мозге при СД2, ассоциированные с макрофагальной инфильтрацией.
- Установить маркеры нарушения функционирования нейрососудистых единиц.
- Исследовать феномен смены фенотипа макрофагов с М2-типа, характеризующегося саногенетической активностью, на М1-тип, ответственный за воспалительное повреждение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На секционном материале исследованы изменения головного мозга и артерий у 27 умерших (6 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 60 до 97 лет, средний возраст 75 ± 7,2 года, имевших в анамнезе СД2, погибших от сосудистых осложнений диабета. Группу сравнения составили 32 умерших (14 мужчин, 18 женщин) с дисциркуляторной энцефалопатией без анамнеза СД2 в возрасте от 42 до 100 лет (средний возраст 68,5 ± 14,2 года), умерших от инсульта. Вскрытие и забор материала производились в первые сутки после смерти. Фиксация головного мозга осуществлялась в растворе нейтрального формалина нарастающей концентрации от 5 до 10% в течение 1 мес. Предварительно в сосуды мозга и в желудочковую систему через отверстие Мажанди вводили 5%-ный раствор нейтрального формалина. Для светооптического и электронно-микроскопического исследования брали по шесть фрагментов из симметричных участков лобных, теменных, височных и затылочных долей головного мозга, подготовленных по общепринятой методике. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином [17]. Кроме этого, проводили иммуногистохимические реакции:

● ***Рисунок 1.*** Большое количество свободно лежащих макрофагов (а) и диффузно разбросанных в ткани мозга (б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 200. Макрофаги, создающие подобие гранулем вокруг очагов некроза (в). Окраска та же, ув. × 400
● ***Figure 1.*** A large number of free-lying macrophages (a) and diffusely scattered in the brain tissue (b). H&E staining, 200×. Macrophages create similar granulomas around foci of necrosis (c). Staining is the same, 400×



непрямая иммунопероксидазная реакция с глиофибриллярным белком, виментином и маркерами иммунофенотипирования макрофагов: CD-68, CD-163, CD-21, CD-23, CD-11c, HAM. Материал для электронно-микроскопического исследования приготавливали по модифицированной нами методике, успешно использующейся в течение более чем 20 лет и применявшейся как в диссертациях, так и в ряде публикаций [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ткань мозга при ее ишемии на фоне СД2 реагировала появлением значительного количества макрофагов как диффузно, так и в виде очаговых периваскулярных скоплений (*рис. 1а, б*). Это были крупные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, иногда пенистого вида. В некоторых участках они имели типичный вид «зернистых шаров» – свободно лежащих крупных клеток вокруг очагов резорбции мелких ишемических инфарктов. В одном из наблюдений макрофаги образовывали гранулемы (*рис. 1в*).

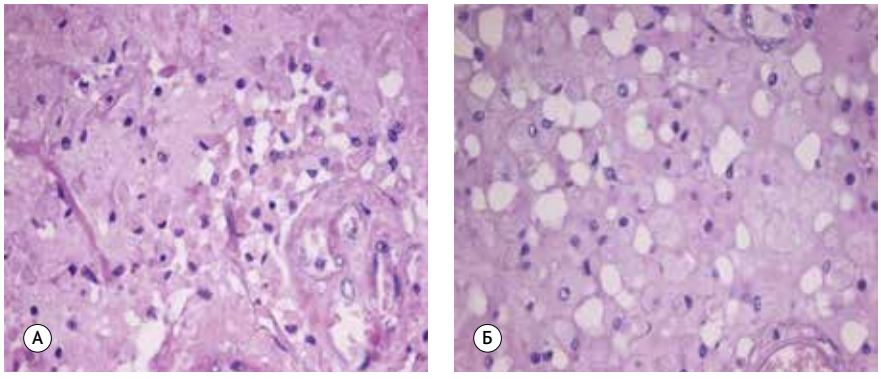
В других участках такие же клетки образовывали обширные плотные поля (*рис. 2а*). Иногда эти скопления были привязаны к какому-либо сосуду, в других наблюдениях поля макрофагов были обширными и включали в себя ряд мелких сосудов (*рис. 2б*).

Во всех случаях макрофаги давали положительную реакцию с маркером макрофагов CD-68 (*рис. 3а, б*).

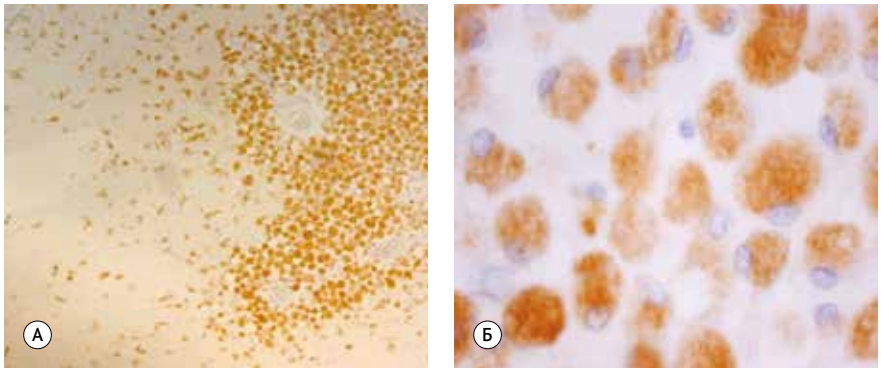
В зонах плотного расположения макрофагов между ними были обнаружены крупные отростчатые клетки, выявляемые виментином, – тучные астроциты (*рис. 4*), а также зрелые гипертрофированные астроциты, дающие положительную реакцию с маркером глиофибриллярного белка (*рис. 5*). В других очагах между макрофагами наблюдались лишь единичные отростки астроцитов. В остальных очагах вся ткань была плотной и состояла только из макрофагов.

Типичными для большинства умерших с СД были мелкие диапедезные кровоизлияния, связанные с повышением проницаемости мелких сосудов со значительно

● ***Рисунок 2.*** Периваскулярное скопление большого количества макрофагов (а). Скопление макрофагов, формирующих ткань, не связанную с сосудами (б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400
● ***Figure 2.*** Perivascular accumulation of a large number of macrophages (a). Accumulation of macrophages forming tissue not connected with vessels (b). H&E staining, 400×

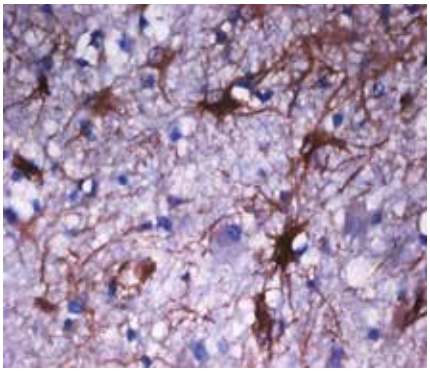


● ***Рисунок 3.*** Очаговое и диффузное скопление большого количества макрофагов. Непрямая иммунопероксидазная реакция с CD-68
● ***Figure 3.*** Focal and diffuse accumulation of a large number of macrophages. Indirect immunoperoxidase reaction with CD-68

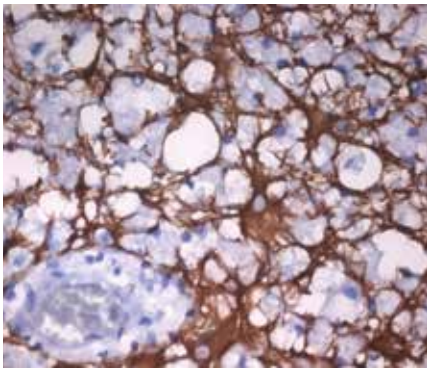


а) ув. × 200; б) ув. × 1000

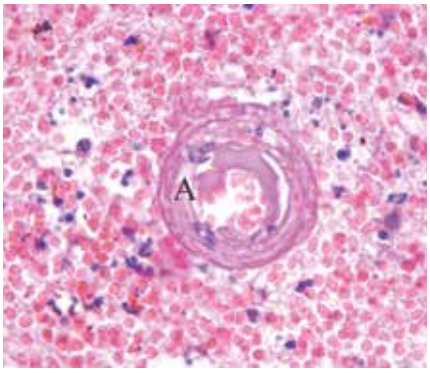
● ***Рисунок 4.*** Тучные астроциты. Непрямая иммунопероксидазная реакция с виментином, ув. × 1000
● ***Figure 4.*** Mast astrocytes. Immunoperoxidase Staining, 1000×



● ***Рисунок 5.*** Зрелые гипертрофированные астроциты. Непрямая иммунопероксидазная реакция с глиофибриллярным белком, ув. × 1000
● ***Figure 5.*** Mature hypertrophic astrocytes. Indirect immunoperoxidase reaction with glial fibrillary acidic protein, 1000×



● ***Рисунок 6.*** Мелкое диапедезное кровоизлияние вокруг артериолы (А) с утолщенной, некротизированной стенкой. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400
● ***Figure 6.*** Fine diapedesis hemorrhage around an arteriole (A) with a thickened, necrotized wall. H&E staining, 400×



измененной, а иногда практически некротизированной стенкой (*рис. 6*).

При ЭМИ одни макрофаги представляли собой клетки со светлым ядром и цитоплазмой, часто заполненной многочисленными включениями, другие макрофаги некротизированы (*рис. 7а, б*).

ОБСУЖДЕНИЕ

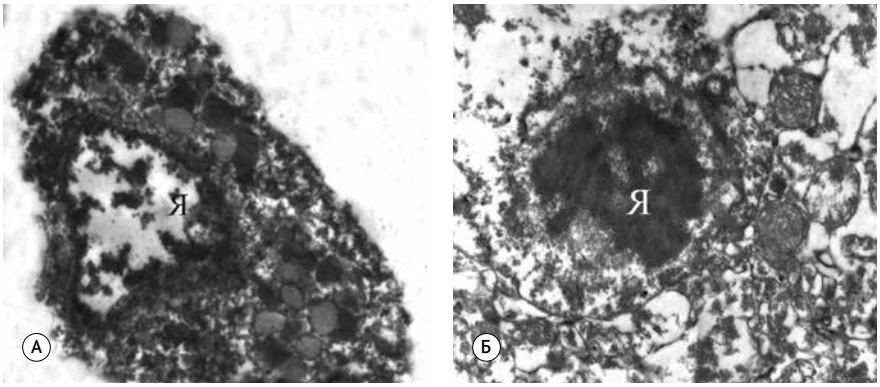
В полях большого скопления макрофагов иммуногистохимические реакции (ИГР) выявили рецепторные маркеры CD-163, HAM-56, характеризующие резидентные макрофаги (или М2-тип) для нервной системы. Кроме резидентных макрофагов, у пациентов с инсультом на фоне СД2 при помощи ИГР в ткани головного мозга типа выявлены макрофаги моноцитарного ряда (или М1-тип), проникшие в головной мозг из сосудистого русла. Данные клетки давали положительную ИГР с маркерами CD-21, CD-23, а также с рецепторным маркером дендритических клеток CD-11c. Известно, что эти подтипы макрофагов обычно в ткани головного мозга не встречаются и, вероятно, при СД2 проникали в вещество мозга через поврежденный гематоэнцефалический барьер. В пользу этого утверждения свидетельствует тот факт, что для большинства пациентов с инсультом на фоне СД2 были типичными мелкие диапедезные кровоизлияния, связанные с повышением проницаемости мелких сосудов. Избыточное содержание гемосидерина вследствие распада гемоглобина являлось одним из триггерных механизмов активизации системы микроглии, что также подтверждается ИГР с маркером CD-163.

Также предполагается, что появление макрофагов, экспрессирующих рецепторы к CD-21 и CD-23, отражает изменение фенотипа макрофагов с М1-типа на М2-тип. В зонах плотного расположения макрофагов с помощью ИГР между ними были обнаружены крупные отростчатые клетки, реагирующие с виментином, – тучные астроциты, а также зрелые гипертрофированные астроциты, дающие положительную ИГР с маркером глиофибриллярного белка. Эта находка является своеобразным диссонансом с известными данными, т. к. виментин обычно выявляет «молодые» или «незрелые» клетки, что не согласуется с маркером глиофибриллярного белка, и этот факт может быть ассоциирован с другими изменениями клеток, выявляемыми виментином, например перегрузкой эндоплазматической сети клеток липопротеидами низкой и очень низкой плотности (*рис. 4*).

При ЭМИ одни макрофаги представляли собой клетки с плотным ядром и цитоплазмой, заполненной многочисленными включениями, другие макрофаги имели признаки апоптоза и некроза (*рис. 6*).

Наконец, в ткани мозга при инсульте на фоне СД2 при ИГР обнаруживалась активация резидентных макрофагов, проявляющаяся в значительном увеличении их числа, а также появлялись макрофаги моноцитарно-

● ***Рисунок 7.*** Активный макрофаг со светлым ядром (Я) в коре головного мозга
● ***Figure 7.*** Active macrophage with a light-colored nucleus (I) in the cerebral cortex



а) в цитоплазме – многочисленные включения гетерогенной плотности (липиды, липофусцин, фагосомы), ув. × 6300;
б) некротизированный макрофаг, Я – ядро, ув. × 12500

го ряда, не встречающиеся за гематоэнцефалическим барьером в головном мозге у пациентов без СД2. У пациентов с СД2 часть макрофагов находили перикапиллярно, что может характеризовать воспалительный процесс в сосудистой стенке. Также при СД2 макрофаги моноцитарного ряда диффузно располагались в ткани головного мозга.

ВЫВОДЫ

Поражение головного мозга при СД2 гетерогенно, имеет два различных источника развития, которые впоследствии взаимопотенцируют друг друга: сосудистая причина, имеющая в основе хроническую циркуляторную гипоксию на фоне эшелонированного стенозирования мозговых артерий и нарушения структур нейрососудистой единицы, а также внесосудистую причину, имеющую в основе воспалительный процесс в ткани мозга, характеризующийся макрофагально-микроглиальной активацией, проникновением антигенпрезентирующих клеток через гематоэнцефалический барьер и поражением нейронального и глиального клеточных пулов.

Нейровоспаление головного мозга при инсульте на фоне СД характеризуется выраженной макрофагальной инфильтрацией, выявляемой при помощи иммуногистохимических методов исследования с CD-68. Природа происхождения гипермакрофагогистии различна. Увеличение числа диффузно расположенных макрофагов происходит за счет активации резидентных макрофагов и микроглии, экспрессирующих рецепторы к иммуногистохимическим антигенам CD-163, HAM-56. Периваскулярно располагаются макрофаги моноцитарного ряда и антигенпрезентирующие клетки, мигрирующие через поврежденный гематоэнцефалический барьер и экспрессирующие рецептор CD-11c. При диабете наблюдается феномен смены фенотипа макрофагов с М2-типа, характеризующегося саногенетической активностью, на М1-тип, ответственный за воспалительное повреждение.

Выраженная инфильтрация ткани головного мозга при СД2 как макрофагами, резидентными для нервной системы, так и макрофагами моноцитарного ряда ассоциирована с прогрессирующим воспалительным процессом и является маркером нарушений функционирования нейрососудистых единиц. Обнаруженные ультраструктурные изменения в ткани головного мозга при СД2 дополняют современные представления о патогенезе диабетической энцефалопатии.

С целью терапии артериальной гипертензии на фоне микроангиопатии у пациентов с СД2 целесообразно применять средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (сартаны), блокаторы Са-каналов и диуретики. С целью преодоления воспалительных изменений ткани мозга следует проводить систематическую терапию статинами, которые, кроме эффекта на дислипопротеинемию, характеризуются воздействием на резидентные макрофаги.

Понимание закономерностей изменений головного мозга, ассоциированных с нейровоспалением, у пациентов с инсультом и СД2 открывает новые перспективные терапевтические стратегии, а именно применение стволовых клеток, которые могут оказывать противовоспалительное действие, влиять на регенераторные процессы и секрецию нейротрофических факторов, а также применение моноклональных антител [20–23].

Поступила / Received 08.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2022
Принята в печать / Accepted 31.01.2022

Список литературы / References

1. Lichanska A.M., Hume D.A. Origins and functions of phagocytes in the embryo. *Exp Hematol*. 2000;28(6):601–611. https://doi.org/10.1016/s0301-472x(00)00157-0.
2. Sieweke M.H., Allen J.E. Beyond stem cells: self-renewal of differentiated macrophages. *Science*. 2013;342(6161):1242974. https://doi.org/10.1126/science.1242974.
3. Ginhoux F., Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(6):392–404. https://doi.org/10.1038/nri3671.
4. Ginhoux F., Guilliams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity*. 2016;44(3):439–449. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.024.
5. Ajami B., Bennett J.L., Krieger C., McNagny K.M., Rossi F.M. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat Neurosci*. 2011;14(9):1142–1149. https://doi.org/10.1038/nn.2887.
6. Lawson L.J, Perry V.H., Gordon S. Turnover of resident microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*. 1992;48(2):405–415. https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90500-2.
7. Askew K., Li K., Olmos-Alonso A., Garcia-Moreno F., Liang Y., Richardson P. et al. Coupled Proliferation and Apoptosis Maintain the Rapid Turnover of Microglia in the Adult Brain. *Cell Rep*. 2017;18(2):391–405. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.041.
8. Tay T.L., Mai D., Dautzenberg J., Fernández-Klett F., Lin G., Sagar et al. A new fate mapping system reveals context-dependent random or clonal expansion of microglia. *Nat Neurosci*. 2017;20(6):793–803. https://doi.org/10.1038/nn.4547.
9. Guilliams M., Scott C.L. Does niche competition determine the origin of tissue-resident macrophages?. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(7):451–460. https://doi.org/10.1038/nri.2017.42.
10. Böttcher C., Schlickeiser S., Sneeboer M.A.M., Kunkel D., Knop A., Paza E. et al. Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nat Neurosci*. 2019;22(1):78–90. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0290-2.
11. Prinz M., Erny D., Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol*. 2017;18(4):385–392. https://doi.org/10.1038/ni.3703.
12. Mrdjen D., Pavlovic A., Hartmann F.J., Schreiner B., Utz S.G., Leung B.P. et al. High-Dimensional Single-Cell Mapping of Central Nervous System Immune Cells Reveals Distinct Myeloid Subsets in Health, Aging, and Disease. *Immunity*. 2018;48(2):380–395.e6. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.011.
13. Van Hove H., Martens L., Scheyltjens I., De Vlaminck K., Pombo Antunes A.R., De Prijck S. et al. A single-cell atlas of mouse brain macrophages reveals unique transcriptional identities shaped by ontogeny and tissue environment. *Nat Neurosci*. 2019;22(6):1021–1035. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0393-4.
14. Ajami B., Samusik N., Wieghofer P., Ho P.P., Crotti A., Bjornson Z. et al. Single-cell mass cytometry reveals distinct populations of brain myeloid cells in mouse neuroinflammation and neurodegeneration models. *Nat Neurosci*. 2018;21(4):541–551. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0100-x.
15. Locatelli G., Theodorou D., Kendirli A., Jordão M.J.C., Staszewski O., Phulphagar K. et al. Mononuclear phagocytes locally specify and adapt their phenotype in a multiple sclerosis model. *Nat Neurosci*. 2018;21(9):1196–1208. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0212-3.
16. Yamasaki R., Lu H., Butovsky O., Ohno N., Rietsch A.M., Cialic R. et al. Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *J Exp Med*. 2014;211(8):1533-–549. https://doi.org/10.1084/jem.20132477.
17. Меркулов Г.А. *Курс патологогистологической техники*. 5-е изд., испр. и доп. Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние; 1969. 423 с.

Merkulov G.A. *Course of pathological histological technique*. 5th ed. Leningrad: Medicine. Leningrad Branch; 1969. 423 p. (In Russ.)
18. Клочков Н.Д., Онищенко Л.С., Гайкова О.Н. Возможности использования электронной микроскопии для исследования ткани нервной системы на секционном материале. *Труды Санкт-Петербургской ассоциации патологоанатомов*. 2003;(36/44):36–37.
Klochkov N.D., Onishchenko L.S., Gaikova O.N. Possibilities of using electron microscopy to study the tissue of the nervous system in sectional material. *Trudy Sankt-Peterburgskoi assotsiatsii patologoanatomov*. 2003;(36/44):36–37. (In Russ.)
19. Бисага Г.Н., Гайкова О.Н., Онищенко Л.С., Чикуров А.А., Поздняков А.В. *Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу*. СПб.; 2015. 104 с.
Bisaga G.N., Gaikova O.N., Onishchenko L.S., Chikurov A.A., Pozdniakov A.V. *Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis*. St Petersburg; 2015. 104 p. (In Russ.)
20. Stonesifer C., Corey S., Ghanekar S., Diamandis Z., Acosta S.A., Borlongan C.V. Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms. *Prog Neurobiol*. 2017;158:94–131. https://doi:10.1016/j.pneurobio.2017.07.004.
21. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–2107. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174.
22. Jukema J.W., Zijlstra L.E., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Drexel H. et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019;140(25): 2054–2062. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826.
23. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Saver J.L., Sever P.S., Keech A.C., Bohula E.A. et al. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51(5):1546–1554. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027759.

Информация об авторах:

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; https://orcid.org/0000-0002-6484-286X; stasya71@icloud.com

Онищенко Людмила Семеновна, к.б.н., старший научный сотрудник научного центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; https://orcid.org/0000-0003-3562-1029; ludonis1947@yandex.ru

Гневышев Евгений Николаевич, к.м.н., начальник неврологического отделения, 3-й Военный госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации; 192171, Россия, Санкт-Петербург, ул. Цимбалина, д. 13; доцент кафедры психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии, Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-9671-462X; evg-gnevyshev@yandex.ru

Гайкова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1; ludonis1947@yandex.ru

Яковлев Евгений Васильевич, к.м.н., заведующий неврологическим отделением, медицинский центр «Адмиралтейские верфи»; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 126; доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин, Московский государственный областной университет; 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10а, стр. 1; исполняющий обязанности заведующего кафедрой психофизиологии, Институт прикладного психоанализа и психологии, Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕврАзЭС; 199226, Россия, Санкт-Петербург, Галерный проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-8435-7562; vmeda-ev@mail.ru

Смирнов Александр Александрович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фундаментальных медицинских дисциплин государственного образовательного учреждения высшего образования, Московский государственный областной университет, 105005, Россия, Москва, ул. Радио, д. 10а, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-2661-3759; savmeda@yandex.ru

Information about the authors*:*

Stanislav N. Yanishevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; Head of the Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Russian Research Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov, Almazov National Medical Research Center; 12, Mayakovsky St., St Petersburg, 191014, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6484-286X; stasya71@icloud.com

Ludmila S. Onishchenko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Scientific Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3562-1029; ludonis1947@yandex.ru

Evgeniy N. Gnevyshev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, 3rd Military Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation; 13, Tsimbalin St., St Petersburg, 192171, Russia; Associate Professor of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology, University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9671-462X; evg-gnevyshev@yandex.ru

Olga N. Gaikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency; 1, Bekhterev St., St Petersburg, 1192019, Russia; ludonis1947@yandex.ru

Evgeny V. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Neurological Department, Medical Center "Admiralteyskie Verfi"; 126, Sadovaya St., St Petersburg, 190121; Acting Head of the Department of Psychophysiology, Institute of Applied Psychoanalysis and Psychology, University under the Interparliamentary Assembly of the EurAsEC; 3, Galerniy Proezd, St Petersburg, 199226, Russia; Associate Professor of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional University; 10a, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8435-7562; vmeda-ev@mail.ru

Alexander A. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Fundamental Medical Disciplines, Moscow State Regional University; 10a, Bldg. 1, Radio St., Moscow, 105005, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2661-3759; savmeda@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-15-23

Оригинальная статья / Original article

Состояние просвета магистральных сосудов головного мозга и системы регуляции мозгового кровообращения у больных с ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов

Д.Р. Хасанова[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8825-2346, dhasanova@mail.ru
Т.В. Данилова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-6926-6155, tatvdan@yandex.ru
З.К. Латыпова[2], https://orcid.org/0000-0003-1651-5554, latypovazk@mail.ru
Г.Р. Гайнетдинова[1], https://orcid.org/0000-0002-1892-3837, gaynetdinova.guzel@bk.ru

[1] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

[2] Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12А

Резюме

Введение. Сосудистые заболевания головного мозга часто ассоциируются с развитием эпилептических припадков. Было сделано предположение, что в реализации эпилептогенеза у больных с ишемическим поражением мозга может иметь значение гемодинамический фактор, а именно состояние перфузионного резерва.

Цель – провести исследование состояния цереброваскулярной реактивности (ЦВР) разных церебральных сосудистых бассейнов у больных с развитием эпилептических припадков на фоне ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Комплексно обследовано 772 пациента с острой и хронической ишемией головного мозга: 265 больных с инсультом и 174 – с хронической ишемией головного мозга (ИГМ) с развитием эпилептических припадков, а также 203 больных с инсультом и 130 пациентов с хронической ИГМ без приступов.

Результаты. У пациентов с ишемией головного мозга превалируют фокальные приступы. У пациентов как с острой, так и хронической ИГМ преобладала корковая локализация очагов ишемии. Стенозы магистральных артерий чаще выявлялись как у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков – 218 (82,3%) по сравнению с пациентами с инсультом в группе сравнения – 151 (74,4%) больных, $p < 0,05$, так и у пациентов с хронической ИГМ с развитием эпилептических припадков –121 (69,5%) чел., $p < 0,05$, по сравнению с пациентами группы сравнения – 74 (56,9%) больных. Выявлено преобладание стенозов магистральных артерий головного мозга более 70% у пациентов с предшествовавшими инсульту эпилептическими припадками – 77 (33,5%) по сравнению с пациентами без припадков-предшественников, у которых стенозы более 70% были обнаружены лишь у 4 (11,5%) больных ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,03$). В группе сравнения пациентов достоверно значимой разницы изменения ЦВР в каротидной системе и в вертебробазилярном бассейне (ВББ) не отмечено: 30 (36,6%) и 42 (47,7%) обследованных соответственно.

Заключение. Выявленное снижение ЦВР в ВББ можно считать одним из факторов риска развития эпилепсии в условиях ишемической болезни головного мозга.

Ключевые слова: острая ишемия головного мозга, хроническая ишемия головного мозга, эпилепсия, стеноз магистральных артерий головного мозга, цереброваскулярная реактивность

Для цитирования: Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Латыпова З.К., Гайнетдинова Г.Р. Состояние просвета магистральных сосудов головного мозга и системы регуляции мозгового кровообращения у больных с ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов. *Медицинский совет*. 2022;16(2):15–23. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-15-23.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The state of the lumen of the major cerebral vessels and systems of regulation of cerebral circulation in patients with cerebral ischemia with the development of epileptic seizures

Dina R. Khasanova[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8825-2346, dhasanova@mail.ru
Tatiana V. Danilova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-6926-6155, tatvdan@yandex.ru
Zarina K. Latypova[2], https://orcid.org/0000-0003-1651-5554, latypovazk@mail.ru
Guzel R. Gainetdinova[1], https://orcid.org/0000-0002-1892-3837, gaynetdinova.guzel@bk.ru

[1] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

[2] Interregional Clinical and Diagnostical Center; 12A, Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia

© Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Латыпова З.К., Гайнетдинова Г.Р., 2022

Abstract

Introduction. Cerebrovascular diseases are often associated with the development of epileptic seizures. It was suggested that in the implementation of epileptogenesis in patients with ischemic brain damage, a hemodynamic factor, namely the state of the perfusion reserve, may be important.

Objective. The examination of the state of cerebrovascular reactivity of different cerebral vascular basins in patients with the development of epileptic seizures affected by cerebral ischemia.

Materials and methods. 772 patients with acute and chronic cerebral ischemia (265 stroke patients with epileptic seizures and 174 patients with seizures on the background of chronic cerebral ischemia and 203 patients with stroke and 130 patients with chronic cerebral ischemia without seizures) was comprehensively examined.

Results. In patients with cerebral ischemia, focal seizures prevail. Cortical localization of ischemic foci prevailed in patients with both acute and chronic cerebral ischemia. Stenosis of the main arteries were more often detected as in patients with ischemic stroke with the development of epileptic seizures – 218 (82.3%) compared with patients with stroke in the comparison group – 151 (74.4%) patients, $p < 0.05$), and in patients with CBI (chronic brain ischemia) with the development of epileptic seizures – 121 (69.5%) people, $p < 0.05$) compared with patients in the comparison group – 74 (56.9%) patients. The prevalence of stenosis of the main cerebral arteries was revealed in more than 70% in patients with pre-stroke epileptic seizures – 77 (33.5%) compared with patients without precursor seizures, who have been diagnosed with stenosis of more than 70% were found in only 4 (11.5%) patients ($\chi^2 = 10.1$; $p = 0.03$). In the comparison group of patients, there was no significant difference in CVR (cerebrovascular reactivity) changes in the carotid system and in the VBS (vertebrobasilar system) – 30 (36.6%) and 42 (47.7%) examined, respectively.

Conclusion. The revealed decrease in cerebrovascular reactivity in the vertebrobasilar basin can be considered as one of the risk factors for the development of epilepsy in conditions of brain ischemia.

Keywords: acute cerebral ischemia, chronic cerebral ischemia, epileptic seizures, stenosis of the main cerebral arteries, cerebrovascular reactivity

For citation: Khasanova D.R., Danilova T.V., Latypova Z.K., Gainetdinova G.R. The state of the lumen of the major cerebral vessels and systems of regulation of cerebral circulation in patients with cerebral ischemia with the development of epileptic seizures. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):15–23. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-15-23.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга часто ассоциируются с развитием эпилептических припадков [1–7]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по изучению эпидемиологии, патогенеза, клинических особенностей и тактики лечения эпилептических припадков, появившихся на фоне нарушений мозгового кровообращения. Однако до конца не раскрыты патогенетические механизмы развития эпилептических приступов у больных с сосудистой патологией головного мозга.

Цереброваскулярная реактивность (ЦВР) является интегративным показателем адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения, способностью сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровоток в соответствии с этими условиями.

Было сделано предположение, что в реализации эпилептогенеза у больных с ишемическим поражением мозга может иметь значение гемодинамический фактор, а именно состояние перфузионного резерва. Это определило интерес к изучению ЦВР, являющейся важным параметром функциональной оценки мозгового кровотока, в разных сосудистых бассейнах в плане изучения перфузионных характеристик.

Для оценки ЦВР проводят различные пробы. Наиболее часто применяемыми являются пробы на гиперкапнию (CO_2) и фотостимуляцию.

Цель работы – исследовать состояние ЦВР разных церебральных сосудистых бассейнов у больных с развитием эпилептических припадков на фоне ишемии головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексно обследовано 772 пациента в возрасте от 31 до 91 года. В основную группу вошли 265 больных в возрасте от 31 до 89 лет (мужчин – 176, женщин – 89) с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков и 174 пациента в возрасте от 44 до 83 лет (мужчин – 80, женщин – 94) с впервые возникшими эпилептическими припадками, манифестировавшими на фоне хронической ишемии головного мозга (ИГМ). Группу сравнения составили 203 пациента в возрасте от 31 до 91 года (мужчин – 126, женщин – 77) с ишемическим инсультом и 130 больных в возрасте от 39 до 82 лет (мужчин – 43, женщин – 87) с хронической ИГМ без эпилептических приступов. Пациенты группы сравнения были сопоставимы с больными основной группы по возрасту, клиническим характеристикам и представленности патогенетических подтипов инсульта.

В исследование включались пациенты с впервые возникшими эпилептическими припадками в условиях ишемического инсульта и хронической ИГМ. Критериями исключения были пациенты, у которых эпилептические припадки предшествовали развитию хронической ИГМ, пациенты с эпилептическими припадками, у которых имелось сочетание острой или хронической ИГМ с другими актуальными церебральными процессами (опухолью, травматической болезнью головного мозга, нейроинфекцией и др.).

110 (41,5%) пациентов основной и 78 (38,4%) группы сравнения перенесли ишемический инсульт в правом каротидном бассейне, 121 (45,7%) основной и 90 (44,3%) группы сравнения – в левом каротидном бассейне

и у 34 (12,8%) больных основной и 35 (17,3%) группы сравнения был инсульт в вертебробазилярном бассейне (ВББ).

Обследование проводилось в условиях неврологической клиники Межрегионального клинико-диагностического центра (Казань). Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике. Инструментальные исследования выполнялись в межприступном периоде. Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии на аппарате с напряженностью 1,5 Тесла в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с оценкой измеряемого коэффициента диффузии, с применением магнитно-резонансной ангиографии. Функциональное состояние больших полушарий оценивалось по электроэнцефалограммам (ЭЭГ). Кроме того, выполнялось дуплексное эстракраниальное и транскраниальное исследование сосудов головного мозга с оценкой уровня и степени стеноза и ЦВР. ЦВР в каротидных бассейнах изучалась по стандартной методике на аппарате транскраниальной допплерографии SONARA с проведением функциональных проб с оценкой индексов на гиперкапническую (Кр+) и гипокапническую нагрузку (Кр–). Для определения реактивности церебральных сосудов на гиперкапнию проводили пробу с произвольной задержкой дыхания, сосудистую реакцию оценивали через 20 сек. Гипокапнический тест выполняли с помощью форсированных дыхательных движений, реакцию церебральных сосудов также оценивали через 20 сек [8]. Исследование состояния ЦВР в ВББ выполнялось при помощи пробы на фотореактивность с оценкой изменения скорости кровотока в задней мозговой артерии в ответ на нагрузку. В качестве нагрузочного стимула использовалась фотостимуляция стробоскопической лампой с частотой блика 3–5 в сек с расстояния 0,5 м в течение 5–8 сек. В норме кровоток увеличивается на 25–50% от исходного. При оценке реактивности на гиперкапнию и фотостимуляцию были выделены 4 группы пациентов: 1-ю группу составили пациенты с нормальной ЦВР (25–50%), 2-ю – со снижением ЦВР от 20 до 24%, 3-ю – со снижением ЦВР от 10 до 19%, 4-ю – пациенты со снижением ЦВР < 10%. Цифровой материал подвергался математической обработке с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 11.0. Попарное сравнение частот в контрольной и основной группах проводилось с помощью критерия χ^2. Достоверность различий оценивали на 5%-м уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как у пациентов с ишемическим инсультом (92,5%), так и у больных с хронической ИГМ (88,5%) преобладали фокальные приступы.

Анализ нейровизуализационных данных выявил, что у больных с ишемическим инсультом с развитием эпилептических приступов превалирует корковая локализация очагов ишемии (81,1% по сравнению с 38,9% у группы сравнения, $\chi^2 = 89,2$, $p < 0,001$). При этом острые симптоматические приступы у больных с ишемическим инсультом развиваются при достоверно более частой локализации очага ишемии в правом полушарии с вектором направленности нейровизуализационного формирования ишемического очага в каудальном направлении (медиобазальные отделы височной доли, нижняя височная извилина, угловая извилина, кора затылочной доли); поздние приступы ассоциированы с достоверно более частой ишемией в области коры лобной, височной долей правого полушария и ишемией в проекции стыка коры теменной и затылочной долей левого полушария. Кроме того, у пациентов с острыми симптоматическими приступами на фоне ишемического инсульта отмечены более высокие значения медианы измеряемого коэффициента диффузии (ADC) (0,00058 мм^2/сек ± 0,10 · 10^3 мм^2/сек, межквартильный размах 0,0005–0,0006 мм^2/сек, $p < 0,05$) по сравнению с больными с ишемическим инсультом без приступов (0,00048 мм^2/сек ± 0.07 · 10^3 мм^2/сек, межквартильный размах 0,00045–0,00054 мм^2/сек), что свидетельствует о менее грубых структурных изменениях в очаге острой ишемии по сравнению с пациентами с ишемическим инсультом без развития приступов.

У пациентов с хронической ИГМ с развитием эпилептических приступов, как и у пациентов с острой ишемией наблюдаются более частая корковая локализация сосудистых очагов (63,8%, в группе сравнения – 22,7%, $p < 0,001$) и выраженность атрофических процессов в виде расширения ликворных пространств (86,5%, в группе сравнения – 61,9%, $p < 0,001$), бóльшая частота выраженности поражения белого вещества (31,4% с 5–6 баллами по шкале Fazekas при отсутствии таких пациентов в группе сравнения, $p < 0,001$) с более значимым выявлением в теменно-затылочной локализации (89%, $p < 0,01$).

У пациентов и с острой, и с хронической ИГМ на ЭЭГ преобладала левосторонняя локализация очага патологической активности (55 и 59,6% соответственно от всех пациентов с зарегистрированной патологической активностью).

У всех обследованных пациентов выявлены признаки атеросклероза магистральных артерий головного мозга. При этом стенозы магистральных артерий чаще выявлялись как у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков – 218 (82,3%) по сравнению с пациентами с инсультом группы сравнения – 151 (74,4%) больных, $p < 0,05$, так и у пациентов с хронической ИГМ с развитием эпилептических припадков – 121 (69,5%) чел., $p < 0,05$, по сравнению с пациентами группы сравнения – 74 (56,9) больных.

Выявлено преобладание стенозов магистральных артерий головного мозга более 70% у пациентов с предшествовавшими инсульту эпилептическими припадками – 77 (33,5%) по сравнению с пациентами без припадков-предшественников, у которых стенозы более 70% были обнаружены лишь у 4 (11,5%) больных ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,03$).

У больных с инсультом с развитием эпилептических припадков отмечено, что очаги патологической активности на ЭЭГ чаще зарегистрированы среди пациентов со стенозами в левом каротидном бассейне – 39 (60%), чем у пациентов со стенозами в правом каротидном бассейне 33 (44,6%) и стенозами в обоих каротидных бассейнах – 35 (44,3%) больных, $p < 0,05$.

● ***Таблица 1.*** Фотореактивность в основной группе и группе сравнения у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга

● ***Table 1.*** Photoreactivity in the control group and the comparison group in patients with ischemic stroke and chronic cerebral ischemia

Группы	Фотореактивность							
	> 25%		20–24%		10–19%		< 10%	
	Пациенты с ишемическим инсультом, %	Пациенты с хронической ИГМ, %	Пациенты с ишемическим инсультом, %	Пациенты с хронической ИГМ, %	Пациенты с ишемическим инсультом, %	Пациенты с хронической ИГМ, %	Пациенты с ишемическим инсультом, %	Пациенты с хронической ИГМ, %
Основная	14,1	32,0	9,2	14,4**	42,9	36,1**	33,8**	17,5**
Сравнения	28,4*	52,3**	10,5	12,5	49,3	31,8	13,4	4,6

* $p < 0,05$.
** $p < 0,01$.

У пациентов со стенозированием артерий левого каротидного бассейна более 40% преобладали лица с генерализованными приступами (7 (35%) больных), билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом приступами (21 (25,9%) пациентов) и полиморфными фокальными припадками (10 (23,8%) пациентов), в то время как фокальные приступы с сохраненной осознанностью встречались в 18 (19,6%) наблюдениях, фокальные приступы с измененной осознанностью – в 4 (13,3%) наблюдениях ($\chi^2 = 18,06$; $p = 0,0207$). У пациентов со стенозами сосудов правого каротидного бассейна подобных закономерностей не выявлено ($\chi^2 = 22,02$; $p = 0,14$). Вторичная генерализация приступов значительно чаще отмечалась при стенозировании магистральных артерий более 50% левого каротидного бассейна (25 (47,9%) наблюдений), чем правого (17 (27,5%) наблюдений, $p < 0,05$).

ЦВР служит количественной характеристикой состояния системы регуляции мозгового кровообращения и отражает состояние перфузионных резервов. В группе пациентов с инсультом с развитием эпилептических припадков ЦВР в каротидных бассейнах была оценена в 147 наблюдениях, в ВББ – в 142. В группе сравнения пациентов состояние перфузионных резервов в каротидной системе изучено у 78 пациентов, в ВББ – у 67. Во всех группах обследованных пациентов отмечались нормальные или сниженные (< 25%) показатели ЦВР. Лиц с повышением ЦВР не выявлено.

При сравнении показателей фотореактивности основной группы и группы сравнения выявлено, что снижение реактивности сосудов ВББ чаще наблюдалось у пациентов основной группы (122 (85,9%)), чем у больных группы сравнения – 48 (71,6%) ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,01$; 95% ДИ: 3,0–25,6) (*рис. 1*). Выявлены достоверные различия и в степени изменения фотореактивности у пациентов обследованных групп ($\chi^2 = 11,5$; $p = 0,009$): значительное снижение фотореактивности (< 10%) чаще замечено у пациентов основной группы (48 (33,8%) чел.), чем у пациентов группы сравнения (9 (13,4%) чел., $p < 0,01$) (*табл. 1*).

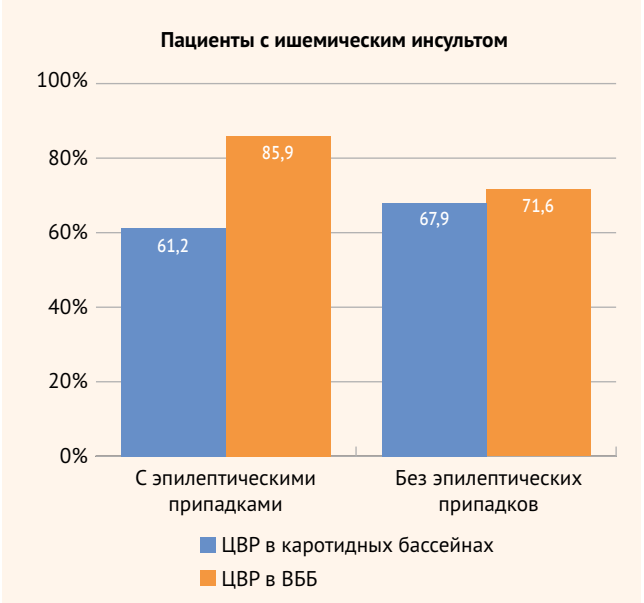
При сопоставлении показателей реактивности на гиперкапнию основной группы и группы сравнения выявлено, что сниженные показатели отмечались у 90 (61,2%) пациентов основной группы и у 53 (67,9%) группы сравнения (*рис. 1*). При анализе реактивности на гиперкапнию с учетом выраженности ее снижения были получены следующие результаты: незначительное снижение реактивности на гиперкапнию (до 20%) отмечалось у 27 (18,4%) пациентов основной и у 8 (10,3%) группы сравнения, при этом более грубое снижение реактивности на гиперкапнию (< 10%) отмечалось у пациентов группы сравнения – 19 (24,4%) больных по сравнению с 13 (8,8%) основной группы, $p < 0,01$ (*табл. 2*).

Выявлено, что реактивность на гиперкапнию чаще снижена у пациентов с развитием поздних припадков – 43 (70,1%) из 80 больных, чем ранних – 47 (53,8%) из 67 ($\chi^2 = 12,1$; $p < 0,05$).

Сравнительный анализ ЦВР у больных, перенесших ишемический инсульт, показал, что у пациентов основной группы (122 (85,9%) больных) преобладало нарушение перфузионного резерва в ВББ по сравнению с каротидным бассейном (90 (61,2%), $p < 0,001$). При этом более

● ***Рисунок 1.*** Соотношение сниженной цереброваскулярной реактивности в разных сосудистых бассейнах у больных с ишемическим инсультом с эпилептическими припадками и без приступов

● ***Figure 1.*** The ratio of reduced cerebrovascular reactivity in different vascular territories in patients with ischemic stroke with and without epileptic seizures



четкие различия наблюдались среди больных с грубым снижением перфузионных резервов: снижение ЦВР < 10% в ВББ отмечалось в 48 (33,8%) наблюдениях, а в каротидном бассейне – в 13 (8,8%), p < 0,001 (*табл. 1, 2*). У пациентов группы сравнения достоверно значимой разницы изменения ЦВР в каротидной системе и в ВББ не отмечено: 53 (67,9%) и 48 (71,6%) больных соответственно.

В группе пациентов с хронической ИГМ с развитием эпилептических припадков ЦВР в каротидных бассейнах была оценена у 97 больных, в ВББ – также у 97. В группе сравнения состояние перфузионных резервов в каротидной системе изучено у 90 пациентов, в ВББ – у 88. Во всех группах обследованных отмечались нормальные или сниженные (< 25%) показатели ЦВР. Лиц с повышением ЦВР не выявлено.

Снижение фотореактивности чаще наблюдалось у пациентов основной группы, чем у группы сравнения – 66 (68,0%) и 42 (47,7%) больных соответственно, p < 0,01, особенно у пациентов со значительным снижением фотореактивности (< 10%) – 17 (17,5%) больных в основной группе по сравнению с 4 (4,6%) пациентами группы сравнения, p < 0,01 (*рис. 2, табл. 1*).

При сопоставлении показателей реактивности на гиперкапнию основной группы и группы сравнения выявлено, что снижение реактивности на гиперкапнию регистрировалось у 44 (45,4%) пациентов основной и у 35 (38,9%) группы сравнения с тенденцией к более частому снижению реактивности на гиперкапнию < 10% у представителей группы сравнения: 8 (8,9%) наблюдений относительно 4 (4,1%) в основной группе (*рис. 2, табл. 2*).

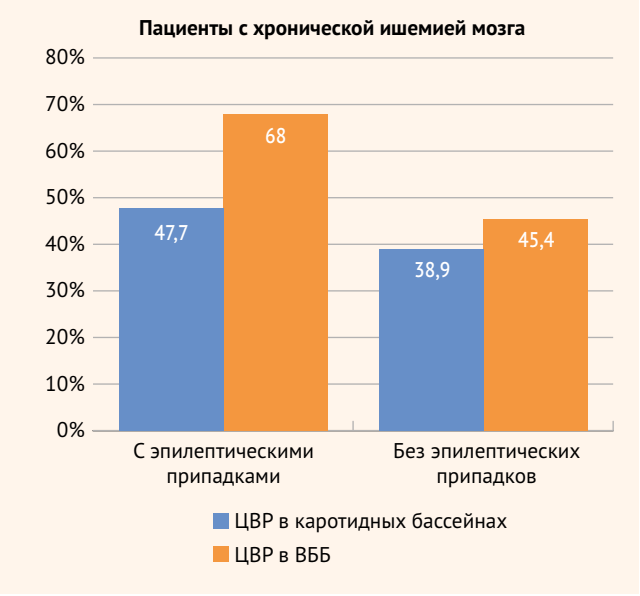
Как и у пациентов с ишемическим инсультом, в группе больных с хронической ИГМ, страдающих различными типами эпилептических припадков, снижение ЦВР превалировало в ВББ – 66 (68%) больных по сравнению с каротидным бассейном – 44 (45,4%), p < 0,01, особенно эта разница отчетливо наблюдалась среди пациентов со снижением ЦВР < 10%: 17 (17,5%) обследованных со сниженным перфузионным резервом в ВББ и 4 (4,1%) – в каротидном бассейне, p < 0,01. Достоверно значимых различий в снижении перфузионных резервов в каротидном бассейне (35 (38,9%) наблюдений и в ВББ – 42 (47,7%)) у больных группы сравнения не обнаружено.

Для подтверждения обнаруженных различий в группах сравнения был проведен субанализ по принципу case – control 260 пациентам из общего числа изучаемых больных с ишемией головного мозга. В исследование были включены 42 пациента (28 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 43 до 81 года (средний возраст 59,7 лет) с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков и 42 пациента (26 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 38 до 78 лет (средний возраст 59,1 лет) с ишемическом инсультом без эпилептических приступов, а также 88 пациентов (39 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 44 до 82 лет (средний возраст 62,9 лет) с хронической ИГМ без острых сосудистых событий с развитием эпилептических припадков и 88 пациентов (34 мужчин и 54 женщин) в возрасте от 39 до 82 лет (средний возраст 62,3 года) группы сравнения с хронической ИГМ без развития приступов (*табл. 3*).

Среди пациентов основной группы с ишемическим инсультом у 11 (26,2%) развивались острые симптоматические приступы (в первые 7 дней инсульта), эти пациенты обследовались в остром периоде инсульта, из них

● ***Рисунок 2.*** Соотношение сниженной цереброваскулярной реактивности в разных сосудистых бассейнах у больных с хронической ишемией мозга с эпилептическими припадками и без приступов

● ***Figure 2.*** The ratio of reduced cerebrovascular reactivity in different vascular territories in patients with chronic cerebral ischemia with and without epileptic seizures



● ***Таблица 2.*** Реактивность на гиперкапнию у пациентов основной группы и группы сравнения с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга

● ***Table 2.*** Responsiveness to hypercapnia in patients in the control group and a comparison group with ischemic stroke and chronic cerebral ischemia

Группы	Реактивность на гиперкапнию							
	> 25%		20–24%		10–19%		< 10%	
	Пациенты с ишемическим инсультом, %	Пациенты с хронической ИГМ, %	Пациенты с ишемическим инсультом, %	Пациенты с хронической ИГМ, %	Пациенты с ишемическим инсультом, %	Пациенты с хронической ИГМ, %	Пациенты с ишемическим инсультом, %	Пациенты с хронической ИГМ, %
Основная	38,8	54,6	18,4	20,6	34	20,6	8,8	4,1
Сравнения	32,1	61,1	10,3	13,3	33,3	16,7	24,4*	8,9

* p < 0,01.

у 5 (45,5%) пациентов впоследствии развились поздние приступы. 31 (73,8%) пациент имел восстановительный период инсульта, у этих больных развивались поздние приступы, и обследование им было проведено в период от 3 нед. до 9 мес. после инсульта.

Пациенты основных групп и групп сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, пациенты с инсультом – по представленности патогенетических подтипов инсульта, пораженному сосудистому бассейну, срокам развития инсульта, тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS (среднее значение по шкале NIHSS у пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков составило 3 балла, у пациентов группы сравнения – 3,1 балла). Пациенты с хронической ИГМ без манифестации инсульта были сопоставимы по стадии дисциркуляторной энцефалопатии (по 10 пациентов из каждой группы имели I стадию дисциркуляторной энцефалопатии и по 78 пациентов из каждой группы страдали дисциркуляторной энцефалопатией II стадии).

21 (50%) пациент основной группы и 20 (47,6%) пациентов группы сравнения имели левополушарный инсульт, 16 (38,1%) пациентов основной и 17 (40,5%) пациентов группы сравнения имели правополушарный инсульт, 5 (11,9%) пациентов основной и 5 (11,9%) пациентов группы сравнения имели инсульт в ВББ.

Согласно классификации патогенетических подтипов инсульта TOAST, преобладали пациенты с атеротромботическим (57,1% в основной и 57,1% в группе сравнения) и кардиоэмболическим (23,8% в основной и 23,8% в группе сравнения) инсультом. Реже наблюдались больные с лакунарным инсультом (14,3 и 14,3% в основной группе и группе сравнения соответственно), и у небольшого числа пациентов генез инсульта был не уточнен (4,8% в основной группе и 4,8% в группе сравнения).

Во всех группах обследованных пациентов отмечались нормальные или сниженные показатели ЦВР (< 25%). У пациентов с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков выявлено значительно более частое снижение сосудистой реактивности в ВББ: 39 (92,9%) больных по сравнению с группой сравнения – 26 (61,9%) пациентов ($p < 0,01$), в то время как достоверно значимых различий в изменении ЦВР в каротидной системе между основной группой – 29 (72,5%) больных и группой сравнения – 25 (60,9%) пациентов с инсультом не обнаружено (*рис. 3, 4*).

Кроме того, больные со значительным снижением реактивности в ВББ (< 10%) превалируют среди пациентов с инсультом, страдающих эпилептическими припадками – 22 (52,4%) наблюдения, $p < 0,001$, чем среди пациентов группы сравнения – 3 (7,1%). Обращает внимание

● ***Таблица 3.*** Характеристика обследованных пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга
● ***Table 3.*** Characteristics of the examined patients with ischemic stroke and chronic cerebral ischemia

Пациенты с острым периодом инсульта	Основная группа	Группа сравнения
	11 наблюдений	11 наблюдений
Возраст (годы)	60,5	54,1
NIHSS (среднее значение)	3,5	3,3
Патогенетический подтип инсульта (TOAST)		
Атеротромботический	7 (63,6%)	8 (72,7%)
Кардиоэмболический	1 (9,1%)	1 (9,1%)
Лакунарный	3 (27,3%)	2 (18,2%)
Инсульт неуточненной этиологии	0	0
Пациенты с восстановительным периодом инсульта	31 наблюдение	31 наблюдение
Возраст (годы)	59,5	60,9
NIHSS (среднее значение)	3	3
Патогенетический подтип инсульта (TOAST)		
Атеротромботический	17 (54,8%)	16 (41%)
Кардиоэмболический	9 (29%)	9 (29%)
Лакунарный	3 (9,7%)	4 (10,3%)
Инсульт неуточненной этиологии	2 (6,5%)	2 (6,5%)
Пациенты с хронической ишемией головного мозга	88 наблюдений	88 наблюдений
Возраст (годы)	62,9	62,3
Хроническая ишемия головного мозга		
I стадия	10 наблюдений	10 наблюдений
II стадия	78 наблюдений	78 наблюдений

и факт преобладания нарушения перфузионного резерва в ВББ: 39 (92,9%) наблюдений, p < 0,05, по сравнению с каротидным бассейном – 29 (72,5%) у пациентов с ишемическим инсультом с развитием приступов. В группе сравнения подобной разницы страдания ЦВР в разных сосудистых бассейнах не выявлено.

Схожие результаты получены и при анализе ЦВР у пациентов с хронической ИГМ без острых сосудистых событий. Недостаточность перфузионного резерва в ВББ превалировала у больных основной группы: 66 (75%) наблюдений, p < 0,001, по сравнению с группой сравнения – 42 (47,7%). При этом пациенты с выраженным снижением ЦВР (более 10%) чаще встречались в группе больных с эпилептическими припадками – 17 (19,3%) пациентов, p < 0,01, по сравнению с группой сравнения – 4 (4,5%) больных. В каротидных бассейнах достоверно значимых различий в снижении ЦВР в основной группе наблюдений – 38 (50,7%) и в группе сравнения – 30 (36,6%) наблюдений не зафиксировано. Как и у пациентов с ишемическим инсультом, у больных хронической ИГМ наблюдается превалирование более частого нарушения регуляторных механизмов мозгового кровообращения в системе задней циркуляции – 66 (75%) пациентов, p < 0,01, по сравнению с каротидной системой – 38 (50,7%) больных. В группе сравнения пациентов достоверно значимой разницы изменения ЦВР в каротидной системе и в ВББ не отмечено: 30 (36,6%) и 42 (47,7%) обследованных соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании как у пациентов с ишемическим инсультом (92,5%), так и у больных с хронической ИГМ (88,5%) преобладали фокальные приступы. Вероятно, в действительности процент фокальных приступов может быть больше, поскольку у части больных с клинической феноменологией генерализованных приступов фокальное начало может быть незамеченным, а инструментальные методы также позволяют верифицировать фокальный компонент не в 100% наблюдений.

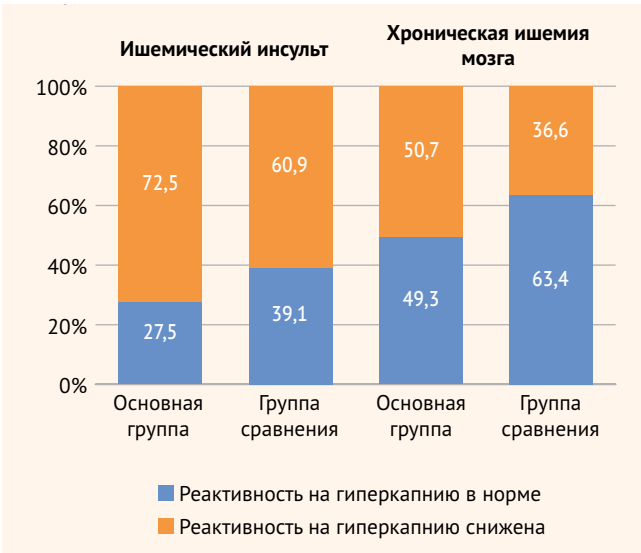
Всем обследованным пациентам была проведена нейровизуализация. У пациентов с ишемическим инсультом с развитием острых симптоматических приступов в результате оценки измеряемого коэффициента диффузии зарегистрированы менее грубые повреждения вещества мозга в очаге ишемии по сравнению с пациентами группы сравнения без развития приступов. Можно предположить, что для появления эпилептических припадков необходима достаточная степень жизнеспособности поврежденных клеток мозга в зоне острой ишемии.

Обнаруженная в нашем исследовании у пациентов с развитием эпилептических приступов тенденция к формированию очагов острой ишемии в каудальном направлении, возможно, связана с ослаблением коллатерального кровотока в системе задней циркуляции, что стало одной из причин интереса к оценке перфузионных резервов в церебральных сосудистых бассейнах.

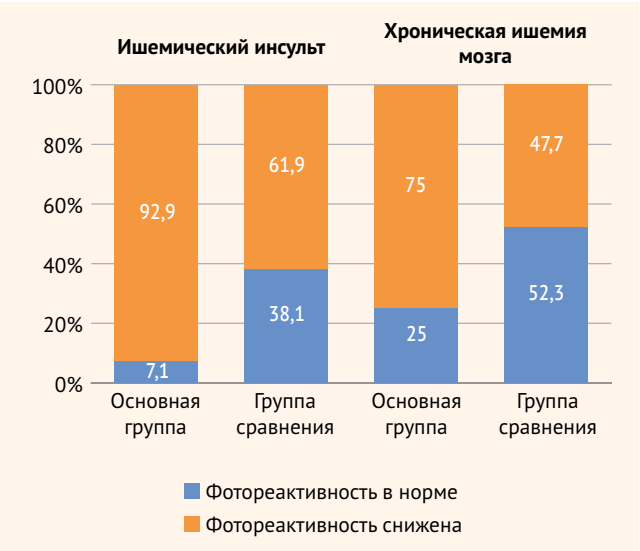
Как у больных с ишемическим инсультом с развитием эпилептических припадков, так и у пациентов с наличием эпилептических припадков на фоне хронической ИГМ без острых сосудистых событий выявлено превалирование корковой локализации очагов ишемии. Связь между корковой локализацией очага инфаркта с развитием эпилептических приступов показана во многих исследованиях [7, 9–16].

Выявлено преобладание стенозов разной степени выраженности у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения с развитием эпилептических припадков (82,3 и 69,5% соответственно) по сравнению с пациентами с инсультом и хронической ИГМ без приступов (74,4 и 56,9% соответственно).

● ***Рисунок 3.*** Состояние цереброваскулярной реактивности в каротидных бассейнах у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга
● ***Figure 3.*** Status of cerebrovascular reactivity in carotid territories in patients with acute and chronic cerebral ischemia



● ***Рисунок 4.*** Состояние цереброваскулярной реактивности в вертебробазилярном бассейне у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга
● ***Figure 4.*** State of cerebrovascular reactivity in the vertebrobasilar system



Роль стенозирующего процесса в генезе сосудистой эпилепсии обсуждается многими авторами [17–20]. А.Б. Гехт и др. (2003) установили атеросклеротическое поражение магистральных артерий у 66,7% пациентов с постинсультной эпилепсией, что несколько ниже полученных нами значений [17]. В работе В.О. Генералова (2010) при проведении ультразвукового дуплексного сканирования признаки атеросклеротического поражения сосудов головного мозга различной степени выраженности были выявлены у 81,4%, этот результат схож с нашими данными[1]. В то же время результаты проведенного исследования пациентов с постинсультной эпилепсией пожилых позволили О.Н. Кирилловских и др. (2011) сделать вывод, что наличие выраженных нарушений церебрального кровотока на макроциркуляторном уровне с образованием гемодинамически значимых стенозов не оказывает непосредственного влияния на клинические варианты и частоту эпилептических припадков [21]. Однако исследование проводилось у небольшого числа пациентов (29 чел.).

В нашем исследовании при сопоставлении основной группы и группы сравнения по частоте встречаемости стенозирующего процесса магистральных артерий мозга разной степени выраженности достоверной разницы получено не было. Однако имеется тенденция к более частому выявлению у пациентов основной группы стенозов выше 50%, что соответствует мнению, что окклюзирующие поражения магистральных сосудов являются одной из основных причин ишемической болезни головного мозга и ведущим патогенетическим фактором развития эпилептических припадков [22–24].

В нашей работе обнаружено преобладание стенозов магистральных артерий головного мозга более 70% у пациентов с предшествовавшими инсульту эпилептическими припадками (33,5%) по сравнению с пациентами с инсультом без припадков-предшественников, у которых стенозы более 70% были обнаружены лишь у 11,5%. Это может служить подтверждением существующей теории, что припадки-предвестники развиваются на фоне длительной сосудистой недостаточности вследствие стенозирующего поражения магистральных сосудов головного мозга [13, 20, 25]. По мнению некоторых исследователей [14, 17], припадки-предвестники чаще всего фокальные и могут указать на локализацию ишемического очага. В обследованной нами группе среди больных с припадками-предвестниками 88,6% пациентов имели фокальные приступы.

Обнаружена склонность к генерализации эпилептических приступов при страдании левого каротидного бассейна, что является еще одним аргументом в пользу большей эпилептогенности левого полушария мозга.

Нами сделано предположение, что в реализации эпилепсии у больных с ишемическим поражением головного мозга имеет значение гемодинамический фактор, а именно состояние перфузионного резерва. Это определило интерес к оценке цереброваскулярной реактивности в разных сосудистых бассейнах для изучения перфузионных характеристик.

В доступных публикациях, как отечественных, так и зарубежных, можно встретить очень мало работ, посвященных исследованию церебральной гемодинамики у больных с эпилептическими припадками. В одном из таких сообщений, как и в нашем исследовании, А.Е. Дубенко и др. (2007) свидетельствуют о регистрации сниженной ЦВР на гиперкапнию у взрослых больных с эпилепсией, но более молодого (по сравнению с обследованными нами пациентами) возраста [15]. Есть мнение, что истощение цереброваскулярных резервов увеличивает чувствительность головного мозга к ишемии [16]. При этом описания исследований, подобных нашему, в доступных научных публикациях не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные нарушения регуляторных механизмов мозгового кровообращения преимущественно в ВББ позволяют высказать предположение о возможной роли в реализации эпилептических приступов недостаточности антиэпилептической системы, значимая часть которой локализуется в ВББ. Таким образом, снижение ЦВР в ВББ можно считать одним из факторов риска развития эпилепсии в условиях ишемической болезни головного мозга.

Поступила / Received 24.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2022
Принята в печать / Accepted 18.01.2022

[1] Генералов В.О. *Эпилепсия и структурные повреждения мозга: автореф. дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2010. 43 с.

Список литературы / References

1. Гехт А.Б., Тлапшкова Л.Б., Лебедева А.В. Постинсультная эпилепсия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;100(9):67–70. Режим доступа: http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1181543&uri=index.html.
Gekht A.B., Tlapshkova L.B., Lebedeva A.V. Post-stroke epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2000;100(9):67–70. (In Russ.) Available at: http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1181543&uri=index.html.
2. Epsztein J., Ben-Ari Y., Represa A., Crépel V. Late-onset epileptogenesis and seizure genesis: lessons from models of cerebral ischemia. *Neuroscientist.* 2008;14(1):78–90. https://doi.org/10.1177/1073858407301681.
3. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillin Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010;92(2–3):209–218. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011.
4. Hassani M., Cooray G., Sveinsson O., Cooray C. Post-stroke epilepsy in an ischemic stroke cohort-Incidence and diagnosis. *Acta Neurol Scand.* 2020;141(2):141–147. https://doi.org/10.1111/ane.13174.
5. Menon B., Shorvon S.D. Ischaemic stroke in adults and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009;87(1):1–11. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.08.007.
6. Wall J., Knight J., Emsley H.C.A. Late-onset epilepsy predicts stroke: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2021;115:107634. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107634.
7. Zelano J., Holtkamp M., Agarwal N., Lattanzi S., Trinka E., Brigo F. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord.* 2020;22(3):252–263. https://doi.org/10.1684/epd.2020.1159.
8. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Оценка реактивности мозгового кровотока с применением ультразвуковых методов диагностики. В: Никитин Ю.М., Труханов А.И. (ред.). *Ультразвуковая допплеровская диагностика сосудистых заболеваний.* М.: Видар; 1998. С. 241–248.
Gaidar B.V., Parfenov V.E., Svistov D.V. Evaluation of cerebral blood flow reactivity using ultrasound diagnostic methods. In: Nikitin Yu.M.,

Trukhanov A.I. (eds.). *Doppler ultrasound diagnostics of vascular diseases*. Moscow: Vidar; 1998, pp. 241–248. (In Russ.).
9. Janský P., Růžičková T., Olšerová A., Reichl J., Vosko M.S., Šťovíčková L. et al. Occurrence and risk factors of unprovoked seizures in ischaemic stroke patients. *Cesk Slov Neurol N.* 2020;83/116(3):278–284. https://doi.org/10.14735/amcsnn2020278.
10. Galovic M., Ferreira-Atuesta C., Abraira L., Döhler N., Sinka L., Brigo F. et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging.* 2021;38(4):285–299. https://doi.org/10.1007/s40266-021-00837-7.
11. Feyissa A.M., Hasan T.F., Meschia J.F. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):18–e3. https://doi.org/10.1111/ene.13813.
12. Liang M., Zhang L., Geng Z. Advances in the Development of Biomarkers for Poststroke Epilepsy. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5567046. https://doi.org/10.1155/2021/5567046.
13. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Косицын Н.С., Свинов М.М. Нейробиологические аспекты ишемии мозга и постинсультной эпилепсии. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2002;52(6):656–664. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14961985.
Sorokina N.D., Selitskiy G.V., Kositsyn N.S., Svinov M.M. Neurobiological problems of brain ischemia and post stroke epilepsy. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlova.* 2002;52(6):656–664. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14961985.
14. Бурд Г.С., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Бурд С.Г. Эпилепсия у больных ишемической болезнью головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1998;98(2):4–8.
Burd G.S., Gekht A.B., Lebedeva A.V., Burd S.G. Epilepsy in patients with ischemic brain disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1998;98(2):4–8. (In Russ.).
15. Дубенко А.Е., Калашников В.И., Череватенко Г.Ф., Петухова И.С. Состояние цереброваскулярной реактивности и вегетативного обеспечения у больных эпилепсией. *Международный неврологический журнал.* 2007;(3):17–19. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/140.
Dubenko A.E., Kalashnikov V.I., Cherevatenko G.F., Petukhova I.S. The state of cerebrovascular reactivity and autonomic support in patients with epilepsy. *International Neurological Journal.* 2007;(3):17–19. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/140.
16. Grinberg L.T., Thal D.R. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol.* 2010;119(3):277–290. https://doi.org/10.1007/s00401-010-0652-7.
17. Гехт А.Б., Кураш О.Я., Беликова А.П., Лебедева А.В., Кабанов А.А., Фейгина А.А. Особенности церебральной гемодинамики у больных с эпилептическими припадками после ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003;103(9):28–32. Режим доступа: http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=97603.
Gekht A.B., Kurash O.Ya., Belikova A.P., Lebedeva A.V., Kabanov A.A., Feigina A.A. Features of cerebral hemodynamics in patients with epileptic seizures after ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(9):28–32. (In Russ.) Available at: http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=97603.
18. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006;106(1):3–7.
Gekht A.B., Milchakova L.E., Churilin Yu.Yu. Epidemiology of epilepsy in Russia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2006;106(1):3–7. (In Russ.).
19. Котов А.С., Руденко А.М. Криптогенные и симптоматические височные эпилепсии у взрослых. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009;3(2):9–13. Режим доступа: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/378.
Kotov A.S., Rudenko A.M. Cryptogenic and symptomatic temporal lobe epilepsies in adults. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2009;3(2):9–13. (In Russ.) Available at: https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/378.
20. Giroud M., Gras P., Fayolle H., André N., Soichot P., Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia.* 1994;35(5):959–964. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02540.x.
21. Кирилловских О.Н., Мякотных В.С., Сорокова Е.В. Нейрофизиологические особенности течения эпилепсии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Функциональная диагностика.* 2011;(2):46–53. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=17019145.
Kirillovskikh O.N., Myakotnykh V.S., Sorokova E.V. Neurophysiological features of epilepsy in patients elderly. *Funktsionalnaya Diagnostika.* 2011;(2):46–53. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=17019145.
22. Визило Т.Л., Михайлов В.П., Власова И.В., Орлова И.Ф., Кравченко А.И., Кузьмичев А.А. Клиническое значение оценки церебрального кровотока при дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2002;(11):16–20. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9125749.
Vizilo T.L., Mikhailov V.P., Vlasova I.V., Orlova I.F., Kravchenko A.I., Kuzmichev A.A. Clinical importance of cerebral blood flow assessment in discirculatory atherosclerotic encephalopathy. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2002;(11):16–20. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9125749.
23. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. 328 с.
Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Brain ischemia.* Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. (In Russ.).
24. Lo Y.K., Yiu C.H., Hu H.H., Su M.S., Laeuchli S.C. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand.* 1994;90(2):83–85. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb02684.x.
25. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Кадыров А.С., Шведков В.В. Поздняя постинсультная эпилепсия вследствие ишемических инфарктов мозга. В: *Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов.* Казань; 2001. С. 386. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=23789139.
Dobrynina L.A., Kalashnikov L.A., Kadyrov A.S., Shvedkov V.V. Late post-stroke epilepsy due to ischemic cerebral infarctions. In: *Materials of the VIII All-Russian Neurologists Congress.* Kazan; 2001, p. 386. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=23789139.

Информация об авторах:

Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; руководитель неврологического направления, Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12А; dhasanova@mail.ru

Данилова Татьяна Валерьевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12А; tatvdan@yandex.ru

Латыпова Зарина Камильевна, к.м.н., врач-невролог центра медицинских программ, Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12А; latypovazk@mail.ru

Гайнетдинова Гузель Расимовна, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; gaynetdinova.guzel@bk.ru

Information about authors:

Dina R. Khasanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; Head of the Neurological Direction, Interregional Clinical and Diagnostical Center; 12A, Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; dhasanova@mail.ru

Tatiana V. Danilova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; Neurologist of the Neurological Department for Patients with Acute Disorders of Cerebral Circulation, Interregional Clinical and Diagnostical Center; 12A, Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; tatvdan@yandex.ru

Zarina K. Latypova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Center for Medical Programs, Interregional Clinical and Diagnostical Center; 12A, Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; latypovazk@mail.ru

Guzel R. Gainetdinova, Resident of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; gaynetdinova.guzel@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-24-32

Оригинальная статья / Original article

Когнитивные нарушения у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19

С.П. Бордовский[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6928-2355, sbordoche@gmail.com
К.Д. Толмачев[1], https://orcid.org/0000-0003-2054-2109, k.d.tolmachev@gmail.com
К.К. Крюкова[1], https://orcid.org/0000-0001-6714-9780, ks.k.kryukova@gmail.com
О.И. Гурина[2], https://orcid.org/0000-0001-6942-5531, olga672@yandex.ru
И.С. Преображенская[1], https://orcid.org/0000-0002-9097-898X, irinasp2@yandex.ru

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

Резюме

Введение. Пандемия COVD-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжается с марта 2020 г. по настоящее время. Вирус первично поражает дыхательную систему; на сегодняшний день есть данные о возможном поражении сердца, кожи, почек, центральной нервной системы при этом заболевании. В связи с этим большой интерес представляет изучение неврологических особенностей COVID-19.

Цель исследования – изучить влияние COVID-19 на когнитивные функции пациентов, госпитализированных в связи с этим заболеванием.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с подтвержденным COVID-19, госпитализированные в клиническую больницу №3 Сеченовского университета с марта 2020 по май 2021 г. (33 пациента (21 (64,6%) женщина), средний возраст 73,0 [67,0; 76,0] лет). Всем пациентам проводились компьютерная томография органов грудной клетки, соматический и неврологический осмотры, оценка необходимых биохимических показателей, а также нейропсихологическое тестирование с использованием количественных шкал (MoCa, TMTA, TMTB) и оценка эмоционального состояния (HADS).

Результаты. Среднее значение MoCa составило 22,64 балла, медиана 24,00 балла [20,00; 25,00], медиана скорости выполнения TMTA 68 сек [49,00; 84,00], TMTB 194 сек [153; 245,75]. Для HADS (депрессия) медиана 7,0 [5,00; 9,00], для HADS (тревога) медиана 8,0 [4,00; 10,00]. Согласно проведенному регрессионному анализу выявлена связь между нарушениями обоняния и низкими результатами MoCa ($p = 0,015$), возрастом пациентов, степенью поражения легких и длительностью выполнения TMTB ($p = 0,001$ и $p = 0,049$). После проведения псевдорандомизации установлено, что нарушения обоняния, независимо от других факторов, связаны с более низким результатом MoCa ($p = 0,012$).

Выводы. Большой интерес представляют механизмы развития когнитивных нарушений при COVID-19, их модальность, устойчивость дефекта, ответ на терапию препаратами фармакотерапевтических групп, традиционно применяющихся в лечении когнитивных расстройств другой этиологии. Для получения ответов на эти вопросы необходимо провести полномасштабные клинические и экспериментальные исследования на пациентах, патоморфологическом материале и животных моделях.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, пожилые пациенты, аносмия, гипосмия, болезнь Альцгеймера, мемантин, антагонисты NMDA-рецепторов

Благодарности: Авторы выражают благодарность Екатерине Басанговне Надбитовой – аспиранту кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) за помощь в сборе данных настоящего исследования.

Для цитирования: Бордовский С.П., Толмачев К.Д., Крюкова К.К., Гурина О.И., Преображенская И.С. Когнитивные нарушения у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(2):24–32. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-24-32.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive impairment in hospitalized patients with COVID-19

Sergey P. Bordovsky[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6928-2355, sbordoche@gmail.com
Konstantin D. Tolmachev[1], https://orcid.org/0000-0003-2054-2109, k.d.tolmachev@gmail.com
Kseniia K. Kriukova[1], https://orcid.org/0000-0001-6714-9780, ks.k.kryukova@gmail.com
Olga I. Gurina[2], https://orcid.org/0000-0001-6942-5531, olga672@yandex.ru
Irina S. Preobrazhenskaya[1], https://orcid.org/0000-0002-9097-898X, irinasp2@yandex.ru

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Serbskiy National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; 23, Kropotkinsky Lane, Moscow, 119034, Russia

© Бордовский С.П., Толмачев К.Д., Крюкова К.К., Гурина О.И., Преображенская И.С., 2022

Abstract

Introduction. The COVD-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 continues from March 2020. The virus primarily affects the respiratory system. Moreover, there is new data about the various organ damage caused by COVID-19 such as heart, skin, kidney and central nervous system. That's why it is necessary to investigate the neurological features of the COVID-19.

The aim of the study. To investigate the effect of COVID-19 on the cognitive functions of hospitalized patients.

Materials and methods. the PCR-positive patients hospitalized at the University Clinical Hospital No. 3 had been included in the study since March 2020 for May 2021. Thorax CT scan, physical and neurological examination, the biochemical blood test was provided for all patients. The neuropsychological examination was made by: MoCA, TMTA, TMTB, and emotional condition was tested by HADS.

Results. 33 patients (21 (64.6%) women) were included; the median age was 73.0 [67.0; 76.0]. The average MoCA value was 22.64 points, median: 24.00 points [20.00; 25.00], median TMTA execution speed: 68 seconds [49.00; 84.00], TMTB: 194 seconds [153; 245.75]. HADS (depression) median: 7.0 [5.00; 9.00], for HADS (anxiety) median: 8.0 [4.00; 10.00]. A link between the olfactory disorders and low MoCA results (p = 0.015) was found according to the regression analysis. Moreover, the patient's age, lung damage degree had a negative impact on the duration of TMTB (p = 0.001 and p = 0.049). The propensity score matching was made to confirm that the olfactory disturbances, regardless of other factors, are associated with a lower MoCA result (p = 0.012).

Conclusion. The potential mechanisms, modality, defect duration and pharmacological response of cognitive disorders have a great interest. That's why it is necessary to conduct clinical and experimental studies on patients, pathomorphological material and animal models.

Keywords: SARS-CoV-2, elderly patients, anosmia, hyposmia, Alzheimer's disease, memantine, NMDA-antagonists

Acknowledgements: The authors would like to thank Ekaterina Nadbitova, Postgraduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), for her help in collecting data for this study.

For citation: Bordovsky S.P., Tolmachev K.D., Kriukova K.K., Gurina O.I., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive impairment in hospitalized patients with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):24–32. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-24-32.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В конце декабря 2019 г. в Китае было описано несколько случаев пневмонии, вызванной новым коронавирусом. С этого момента отмечается быстрое и широкое распространение вируса во всем мире; 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила пандемию коронавирусной инфекции [1].

Вирус, который является причиной данной пандемии, был впервые выделен 7 января 2020 г. и назван «2019 новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома» (2019 novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus) или 2019-nCoV/SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 первично поражает дыхательную систему. Наиболее частыми симптомами заболевания являются лихорадка и кашель. Примерно у 20% больных развиваются более тяжелые формы заболевания с угрожающими жизни респираторными и другими соматическими осложнениями [2]. Помимо этого, различные неврологические симптомы, такие как выраженная слабость, головная боль, аносмия/гипосмия, агевзия, также характерны для COVID-19 и встречаются в среднем в 35,6% случаев [3]. Согласно некоторым исследованиям, частота неврологических симптомов увеличивается в зависимости от тяжести течения COVID-19 [4].

Появление данных о том, что COVID-19 может проявляться неврологическими симптомами, заставило исследователей более внимательно отнестись к вопросу, поражает ли это заболевание головной мозг и если поражает, то какие структуры и вследствие каких процессов страдают чаще всего. Согласно данным M. Bodro et al. [5], вирус SARS-CoV-2, проникая непосредственно через синаптическую передачу либо через кровоток, может поражать церебральные структуры, вызывая эндотелиальную дисфункцию, эндотелиит, васкулит, энцефалит и энцефаломиелит (*рис. 1*). Эти данные подтверждаются многими исследователями. Так, согласно данным J.E. Duque-Parra et al. [6], SARS-CoV-2 может проникать в головной мозг через циркумвентрикулярные органы (*Organum vasculosum laminae terminalis*), и, как следствие, первыми ввиду близости к точке входа будут поражаться такие структуры, как обонятельные нервы, обонятельная кора, гиппокамп, гипоталамус (в составе *n. Olfactorius* есть нейроны, аксоны которых проецируются на преоптическое и супрахиазмальное ядра гипоталамуса). I.H. Solomon et al. [7] провели патоморфологические исследования, которые показали, что у всех пациентов, умерших от COVID-19, было выявлено острое гипоксически-ишемическое поражение головного мозга. Анализ содержания вируса SARS-CoV-2 у этих пациентов показал его присутствие в тканях мозга у 5 из 6 пациентов. J. Matschke et al. [8] исследовали ткань мозга пациентов, умерших от COVID-19, на предмет глиальных реакций, воспалительных изменений и наличия SARS-CoV-2 в центральной нервной системе (ЦНС). Ими был проведен патоморфологический анализ мозга пациентов, умерших в период с 13 марта по 24 апреля 2020 г. в Гамбурге, Германия. Было проведено патоморфологическое исследование обонятельных луковиц, базальных ганглиев, ствола мозга и мозжечка, а также оценка наличия и локализации SARS-CoV-2 с помощью полимеразной

● ***Рисунок 1.*** Возможные механизмы поражения нервной системы при COVID-19 [5]
● ***Figure 1.*** Possible mechanisms of COVID-19 injury to the central nervous system [5]

цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимии в различных областях мозга.

В исследование были включены 43 пациента, умершие в больницах, домах престарелых или дома в возрасте от 51 до 94 лет (средний возраст 76 лет). Проведенное исследование показало, что наиболее характерными изменениями были астроглиоз, активация микроглии и инфильтрация цитотоксическими Т-лимфоцитами; наиболее выраженные изменения были найдены в стволе мозга, мозжечке, менингеальных оболочках. SARS-CoV-2 был обнаружен в мозге 21 (53%) из 40 обследованных пациентов, при этом вирусные белки SARS-CoV-2 были обнаружены в каудальных черепных нервах и в изолированных клетках ствола мозга. Наличие SARS-CoV-2 в ЦНС не было связано с тяжестью невропатологических изменений.

Таким образом, непосредственное нейротропное влияние COVID-19 на сегодняшний день можно считать доказанным. Учитывая распространенность этого заболевания, следующий вопрос, который следует задать: как часто у пациентов на фоне COVID-19 будут развиваться когнитивные нарушения. Учитывая, что вирус SARS-CoV-2 поражает так называемые стратегические зоны – отделы мозга, важные для познавательного процесса, при поражении которых когнитивные нарушения будут развиваться с высокой долей вероятности (гиппокамп, ствол головного мозга, базальные ганглии, глубокие отделы височных долей, лобная кора), можно предположить, что когнитивные нарушения будут частым проявлением этого заболевания.

M. Almeria et al. [9] в своем исследовании попытались оценить возможную частоту и характер когнитивных расстройств после перенесенного COVID-19. В одноцентровое когортное исследование были включены пациенты в возрасте от 20 до 60 лет с подтвержденной инфекцией COVID-19. Нейропсихологическое обследование проводилось одним и тем же обученным нейропсихологом с 22 апреля по 16 июня 2020 г. Пациенты с ранее известными когнитивными нарушениями, какими-либо заболеваниями ЦНС или психическими заболеваниями были исключены. Демографические, клинические, фармакологические и лабораторные данные были извлечены из медицинских карт. 35 пациентов соответствовали критериям и были включены в исследование. Пациенты с головной болью, аносмией, дисгевзией, диареей и те, кому требовалась кислородная терапия, имели более низкие баллы по подтестам памяти, внимания и управляющих функций по сравнению с бессимптомными пациентами. Пациенты с головной болью и клинической гипоксией имели более низкие баллы по глобальному когнитивному индексу (P = 0,002, P = 0,010). Наиболее часто отмечались следующие когнитивные нарушения: снижение памяти, скорости мышления, внимания. Пациенты с когнитивными нарушениями демонстрировали бóльшую выраженность тревоги и депрессии (P = 0,047, P = 0,008).

Впоследствии эти данные были подтверждены крупным исследованием A. Hampshire et al. [10]. Авторами был проведен анализ когнитивных показателей у 84 285 пациентов – участников Great British Intelligence Test, которые заполнили анкету относительно подозреваемой и биологически подтвержденной инфекции COVID-19. Проведенное исследование показало, что у пациентов, полностью выздоровевших от COVID-19, тем не менее отмечалось достоверное снижение когнитивных функций, в т. ч. и при легких формах болезни. Авторы предполагают, что снижение когнитивных функций является прямым долгосрочным действием COVID-19.

Данные этого исследования частично поставили под сомнение S. Alonso-Lana et al. [11], проведя анализ когнитивных функций и психического состояния 40 469 пациентов с подтвержденным COVID-19, который показал высокую частоту депрессии, тревоги, астении, нарушений сна, а также посттравматического стрессового расстройства у исследуемых пациентов. Авторы задаются вопросом, в какой степени когнитивные нарушения являются органическими, а в какой являются результатом психоэмоциональных расстройств и жизни пациентов в условиях высокого стресса (изоляция, снижение качества жизни, ожидание заболевания, снижение заработной платы, потеря работы и т. д.). Видимо, следует предположить, что в развитии когнитивных нарушений при COVID-19 будут сочетаться органическое поражение мозга и психоэмоциональное состояние пациентов; также нельзя исключить и то, что столь высокая представленность депрессии и тревоги может быть результатом непосредственного поражения мозга, в особенности базальных ганглиев, передних отделов мозга и глубоких отделов височных долей.

Несмотря на то что COVID-19 поражает людей всех возрастов, наиболее чувствительной к данной инфекции остается старшая возрастная группа. Необходимость

госпитализации, равно как и число летальных исходов, значительно возрастает после 65 лет [12, 13]. Таким образом, можно предположить некоторую коморбидность когнитивных расстройств и тяжелого течения COVID-19: известно, что когнитивные нарушения как сосудистого, так и нейродегенеративного характера чаще развиваются в пожилом возрасте.

Связь деменции и тяжелого течения COVID-19 была показана в исследовании J.L. Atkins et al. [14]. Оценка выборки Biobank Community Cohort позволила выявить 269 070 пациентов старше 65 лет, достоверно переболевших COVID-19, из них в возрасте старше 65 лет 507 (0,2%) были госпитализированы, 141 пациент (27,8%) умер. Распространенными сопутствующими заболеваниями у госпитализированных стационарных пациентов были артериальная гипертензия (59,6%), падения или переломы в анамнезе (29,4%), ишемическая болезнь сердца (21,5%), диабет 2-го типа (19,9%) и астма (17,6%). Однако в моделях, скорректированных с учетом сопутствующих заболеваний, возрастной группы, пола, этнической принадлежности и образования, ранее существовавшие диагнозы деменции, диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, депрессии, фибрилляции предсердий и гипертонии оказались независимыми факторами риска COVID-19.

Была показана интересная связь между болезнью Альцгеймера (БА) и течением COVID-19 [15]. Исследование аполипопротеина E (ApoE) генотипов 322 948 добровольцев показало, что пациенты с гомозиготным носительством ApoE4 достоверно тяжелее болеют COVID-19 вне зависимости от наличия или отсутствия у них БА. Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить, что БА является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19.

О возможной взаимосвязи развития когнитивных нарушений, в т. ч. и БА, и COVID-19 свидетельствуют результаты исследования G. Douaud et al. [16]. Британский биобанк просканировал более 40 000 участников до начала пандемии COVID-19, что позволило снова пригласить в 2021 г. сотни участников с ранее полученными изображениями для второго визита. В исследование были включены 782 участника, которым повторная нейровизуализация была выполнена после того, как они переболели COVID-19. Положительный результат на инфекцию SARS-CoV-2 был выявлен у 394 участников. Было проведено структурное и функциональное сканирование мозга до и после заражения, чтобы сравнить продольные изменения мозга у 394 пациентов с COVID-19 и 388 контрольных пациентов, которые были сопоставлены по возрасту, полу, этнической принадлежности и интервалу между сканированиями. В результате исследования были выявлены значительные эффекты COVID-19 в мозге с потерей серого вещества в левой парагиппокампальной извилине, левой боковой орбитофронтальной коре и левом островке. При осмотре всей корковой поверхности было отмечено, что эти результаты распространились на переднюю поясную кору, надмаргинальную извилину и височный полюс. Сравнительный анализ госпитализированных (n = 15) и негоспитализированных (n = 379) показал результаты, сходные с таковыми при сравнении COVID-19 с контрольной группой, кроме того, с большей потерей серого вещества в коре поясной извилины, центральном ядре миндалины и роговом слое гиппокампа (все | Z | > 3). Таким образом, проведенное исследование показало достоверное уменьшение объема серого вещества в лимбических областях коры головного мозга, напрямую связанных с первичной обонятельной и вкусовой системой.

Особый интерес представляет изучение когнитивных нарушений при COVID-19 в условиях стационара, учитывая более тяжелое течение заболевания в случае госпитализации, более старший возраст пациентов и т. д. В этой связи следует привести результаты исследования, выполненного J.A. Frontera et al. [17]. Исследователи оценили у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, без деменции в анамнезе (N = 251) уровень тау-белка (t-tau), фосфорилированного тау-181 (p-tau181), глиального фибриллярного кислогопротеина (GFAP), белка легкой цепи нейрофиламента (NfL), убиквитинкарбоксиконцевой гидролазы L1 (UCHL1) и бета-амилоида (Aβ40/42). Уровни биомаркеров пациентов с COVID-19 также сравнивали с когнитивно нормальными пациентами без COVID-19 с легкими когнитивными нарушениями (MCI) и деменцией при БА (N = 161). Проведенное исследование показало, что при поступлении t-tau, p-tau181, GFAP и NfL были значительно повышены у пациентов с энцефалопатией и у тех, кто умер в больнице, в то время как t-tau, GFAP и NfL были значительно ниже у выписанных домой. Эти маркеры коррелировали с тяжестью заболевания COVID-19. NfL, GFAP и UCHL1 были выше у пациентов с COVID-19, чем у контрольной группы без COVID-19 с MCI или AD.

Также целесообразно оценивать уровень когнитивных функций и, возможно, состояние церебральных биомаркеров в динамике, учитывая, что по данным некоторых исследований многие пациенты после выздоровления от COVID-19 в течение длительного срока наблюдения демонстрируют нарушение познавательных функций, согласно результатам нейропсихологического тестирования [18].

Цель исследования, выполненного коллективом авторов на базе Университетской клинической больницы (УКБ) №3 Сеченовского университета, – изучить когнитивные функции у пациентов старшей возрастной группы, госпитализированных в стационар без установленного нейродегенеративного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2020 по июнь 2021 г. на базе УКБ №3 Сеченовского университета, которая функционирует как временный госпиталь для лечения больных коронавирусной инфекцией, производился набор пациентов в возрасте от 55 до 85 лет. У всех пациентов при поступлении был взят мазок на определение наличия рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 методом ПЦР. В исследование были включены только пациенты с положительными результатами ПЦР. Всем пациентам прово-

дилось исследование органов грудной клетки методом компьютерной томографии (КТ) с последующей оценкой степени поражения легочной ткани (КТ-1 – наличие воспалительного процесса до 25% тканей, КТ-2 – до 50%, КТ-3 – до 75% и КТ-4 – до 100%). Всем пациентам были проведены соматическое и неврологическое обследования, а также лабораторное исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, свертывающей системы крови и основных показателей течения воспалительного процесса, а именно: С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина. Всем пациентам в течение первых дней госпитализации производилось исследование когнитивных функций с использованием шкал MoCa (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская когнитивная шкала), TMTA (The medial temporal lobe atrophy – шкала атрофии медиальных отделов височной доли, TMTB (The medial temporal brain), а также с применением госпитальной шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) оценивался уровень тревоги (HADS-T) и депрессии (HADS-Д). У всех пациентов были тщательно собраны анамнезы настоящего заболевания и жизни. Согласно данным анамнеза и медицинской документации, все включенные в исследование пациенты не имели когнитивных нарушений до развития COVID-19.

Статистический анализ результатов проводился в приложении RStudio, версия 4.1.1. Описательные данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом или процентов и числом пациентов. Непараметрический критерий Манна – Уитни применялся для анализа данных с ненормальным распределением. Был проведен регрессионный анализ для выявления клинических и демографических характеристик, связанных с результатами когнитивного исследования. Мы включили переменные, которые отличались в описательном анализе у пациентов с аносмией и интактным обонянием.

Для определения идентичных участников из групп с интактным обонянием и нарушением обоняния использовался подбор подобного по вероятности оценки (propensity score matching), по методу ближайшего соседа (nearest neighbor matching), с учетом факторов возраста и тяжести заболевания (согласно данным КТ). Таким образом, пациенты «выравниваются», что позволяет учесть возможную ошибку.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 33 пациента (21 (64,6%) женщина), обследованные в остром периоде коронавирусной инфекции, возрастная медиана составила 73,0 [IQR: 67,0; 76,0]. Тяжесть течения COVID-19 оценивалась в т. ч. с учетом объема поражения легких путем проведения КТ органов грудной клетки. Распределение в зависимости от степени тяжести по КТ было следующее: КТ-1 – 14 (42,4%) пациентов, КТ-2 – 12 (36,4%), КТ-3 – 7 (21,2%).

Медиана баллов по MoCa составила 24,00 [IQR: 20,00; 25,00], медиана скорости выполнения TMTA 68 сек [IQR: 49,00; 84,00], TMTB 194 сек [153; 245,75]. Для значений HADS-Д медиана 7,0 [IQR: 5,00; 9,00], для HADS-T медиана 8,0 [IQR: 4,00; 10,00]. Таким образом, у всех пациентов отмечались достоверные когнитивные нарушения, достигающие выраженности умеренных когнитивных нарушений, с преимущественным страданием исполнительных функций и внимания, которые сочетались с легко выраженными тревогой и депрессией.

Результат сравнения пациентов без признаков нарушения обоняния (отсутствие признака – 0) и пациентов со сниженным обонянием (наличие признака – 1) как фактора, связанного с качеством выполнения MoCa, представлен на *рис. 2*.

Для определения достоверности полученной разницы был проведен регрессионный анализ влияния возможных предикторов (возраст, наличие нарушений обоняния, степень поражения легочной ткани, признаки депрессивного или тревожного синдрома согласно HADS) на качество выполнения тестов MoCa, TMTA, TMTB. Его результаты представлены в *табл. 1*.

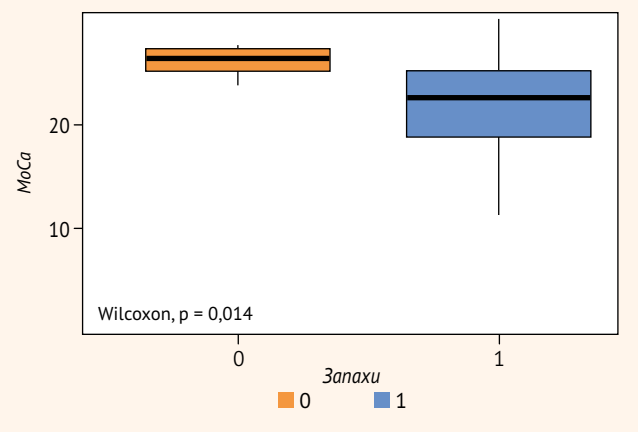
Проведенный анализ показал достоверную взаимосвязь между наличием обонятельных расстройств у пациентов и более низким баллом MoCa (p = 0,015). Степень снижения внимания и исполнительных функций была достоверно взаимосвязана с обширностью поражения легких, согласно результатам КТ, а также с возрастом пациентов.

С целью исключения влияния возраста и степени поражения легких на показатели MoCa методом псевдорандомизации с помощью программы статистического анализа данных были отобраны 10 случайных пациентов без отличий по возрасту и степени поражения легких. Результаты регрессионного анализа влияния возможных предикторов на выраженность когнитивных расстройств в малой однородной группе пациентов представлены в *табл. 2*.

Проведенный корреляционный анализ показал, что при равенстве всех остальных факторов вклад нарушения обоняния в MoCa составил 3,78 баллов с достоверностью p = 0,012; таким образом, нарушение обоняния в нашем исследовании было независимым предиктором когнитивных расстройств.

● ***Рисунок 2.*** Выраженность когнитивных нарушений (общий балл MoCa) в зависимости от наличия или отсутствия обонятельных нарушений

● ***Figure 2.*** Severity of cognitive impairment (total MoCa score) depending on the presence or absence of olfactory impairment



● ***Таблица 1.*** Результаты регрессионного анализа влияния возможных предикторов на выраженность когнитивных расстройств у включенных в исследование пациентов
● ***Table 1.*** Results of the regression analysis of the impact of possible predictors on the severity of cognitive disorders in patients enrolled in the study

Предиктор	MoCa			TMTA			TMTB		
	Оценка	ДИ	p	Оценка	ДИ	p	Оценка	ДИ	p
Свободный коэффициент линейной регрессии	36,73	24,89–48,58	**< 0,001**	-81,68	-213,50–50,14	0,225	-190,98	-380,18–-1,78	**0,048**
Возраст	-0,15	-0,30–0,01	0,061	1,53	-0,18–3,25	0,080	4,13	1,65–6,61	**0,001**
Обоняние	-3,00	-5,43–-0,58	**0,015**	18,83	-8,17–45,84	0,172	38,66	-0,55–77,86	0,053
КТ-1	-1,89	-4,85–1,06	0,210	20,32	-12,56–53,21	0,226	14,47	-32,78–61,72	0,548
КТ-2	-1,69	-4,76–1,37	0,279	11,19	-22,92–45,30	0,520	52,51	0,12–104,89	**0,049**
HADS-Д	-0,04	-0,58–0,49	0,877	1,91	-4,05–7,86	0,531	0,56	-8,02–9,14	0,898
HADS-T	-0,01	-0,47–0,44	0,951	1,16	-3,88–6,19	0,652	6,57	-0,68–13,82	0,076

● ***Таблица 2.*** Результаты регрессионного анализа влияния возможных предикторов на выраженность когнитивных расстройств в малой однородной группе пациентов
● ***Table 2.*** Results of the regression analysis of the impact of possible predictors on the severity of cognitive disorders in a small homogeneous group of patients

Предиктор	MoCa			TMTA			TMTB		
	Оценка	ДИ	p	Оценка	ДИ	p	Оценка	ДИ	p
Свободный коэффициент линейной регрессии	25,78	15,46–36,10	**< 0,001**	-24,54	-134,10–85,03	0,661	-203,22	-442,22–35,78	0,096
Возраст	-0,01	-0,15–0,14	0,933	0,74	-0,77–2,24	0,337	3,82	0,54–7,10	**0,022**
Обоняние	-3,78	-6,71–-0,84	**0,012**	16,07	-15,07–47,20	0,312	26,29	-41,63–94,22	0,048
КТ-1	-0,25	-3,36–2,87	0,877	17,80	-15,29–50,89	0,292	2,51	-69,67–74,69	0,946
КТ-2	-1,26	-4,64–2,12	0,466	6,80	-29,09–42,69	0,710	50,37	-27,92–128,65	0,207
HADS-Д	0,10	-0,38–0,57	0,690	1,40	-3,64–6,44	0,585	1,03	-9,96–12,02	0,854
HADS-T	-0,10	-0,52–0,32	0,647	1,64	-2,86–6,14	0,475	11,29	1,48–21,11	**0,024**
Наблюдения	20			20			20		
R^2	0, 477			0,324			0,605		

Скорость психических процессов, а также состояние исполнительных функций, напротив, были достоверно взаимосвязаны с уровнем тревожности пациентов (TMTB, HADS-T, p = 0,024). Возраст пациентов был негативно взаимосвязан с качеством исполнительных функций (TMTB, p = 0,022). Достоверной взаимосвязи выраженности поражения легких, согласно данным КТ и степени когнитивных нарушений, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, потребовавшим госпитализации, но без острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также когнитивных нарушений в анамнезе демонстрируют отчетливо достоверное снижение когнитивных функций. Степень когнитивного снижения у пациентов соответствует умеренным когнитивным расстройствам. В структуре когнитивных расстройств преобладают снижение уровня внимания и нарушение исполнительных функций. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что когнитивные нарушения при COVID-19 взаимосвязаны с наличием такого симптома, как снижение или отсутствие обоняния. Взаимосвязь обонятельных нарушений и когнитивных расстройств не зависит от других факторов, таких как возраст, степень поражения легочной ткани, депрессия и тревога.

Таким образом, выявленные нами данные позволяют предположить, что когнитивные нарушения при COVID-19, равно как и изменение обоняния, связаны с вероятной способностью SARS-CoV-2 проникать в ЦНС через обоня-

тельные пути (этот путь распространения вируса ранее был доказан на экспериментальных моделях [19]). Учитывая результаты патоморфологических исследований, согласно которым вирус был выделен из церебральных структур, при этом присутствие антигенов SARS-CoV-2 было отмечено в нейронах ствола, гиппокампа, гипоталамуса, коры лобных долей [8, 20], можно предположить, что когнитивные нарушения при COVID-19 непосредственно связаны с действием вируса и имеют органическую природу. Так, A.T. Pajo et al. [21] в систематическом обзоре, посвященном нейропатологическим особенностям пациентов, умерших от COVID-19, показали, что в таких структурах мозга, как гиппокамп (область CA1), парагиппокампальная извилина, клетки Пуркинье мозжечка, клетки неокортекса, нейроны ствола головного мозга, обонятельной луковицы, хиазмы, неостриатума, были выявлены ишемизированные красные, пикнотические и эозинофильные нейроны. Наиболее вероятно, что субстратом для такого поражения стали перенесенная гипоксия и ишемия. О значимости гипоксии и ОРДС для развития церебральных изменений сообщали многие ученые [22, 23]. Однако следует отметить, что в проведенном нами исследовании не было установлено взаимосвязи выраженности когнитивных расстройств и степени поражения легких у пациентов; таким образом, помимо очевидного влияния гипоксии на состояние когнитивных функций у пациентов с COVID-19, все же, по нашему мнению, следует рассматривать и гипотезу возможного развития когнитивных расстройств вследствие непосредственного поражения вирусом SARS-CoV-2 когнитивных стратегических зон. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования M. Almeria et al. [9], в котором было показано, что у пациентов с COVID-19 при условии наличия таких симптомов, как головная боль, расстройства обоняния и вкуса, достоверно чаще выявлялись когнитивные расстройства, в особенности снижение внимания, памяти и управляющих функций. Следует отметить, что в выполненном нами исследовании, в отличие от данных M. Almeria et al., пациенты не демонстрировали нарушений памяти. В целом полученные нами данные все же соответствуют результатам, опубликованным ранее: так, в исследованиях M. Almeria et al. [9] и J.H. Becker et al. [24], также посвященному оценке когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19, было показано, что нарушения в области управляющих функций, скорости обработки информации, беглости психических процессов, кодирования и воспроизведения данных встречались наиболее часто. J. Helms et al. [25] также сообщают о преимущественном нарушении исполнительных функций у пациентов с COVID-19.

Выполненные к настоящему времени исследования, в частности K.W. Miskowiak et al. [8], показали, что когнитивные нарушения после перенесенного COVID-19 сохраняются достаточно длительное время, в т. ч. и при легком течении заболевания. К сожалению, наше исследование на этой фазе оценки данных не позволило произвести анализ когнитивных нарушений у исследуемых пациентов в динамике; планируются дальнейшие исследования.

Следует отдельно остановиться на аспектах терапии пациентов с когнитивными нарушениями вследствие COVID-19. Ввиду недолгой истории заболевания, исследования эффективности препаратов, предположительно оказывающих влияние на ход болезни и выраженность отдельных симптомов, только начинают проводиться, но некоторые лекарственные средства уже заявили о себе как потенциально интересные для дальнейшего использования. К таким препаратам, несомненно, стоит отнести антагонист NMDA-рецепторов акатинол мемантин. S.R. Brenner [26], прочитав статью Y.C. Li et al. [27], в которой было высказано предположение, что дыхательная недостаточность при COVID-19 может быть следствием угнетения дыхательного центра из-за непосредственного нейротропного действия вируса, в свою очередь предположил, что в условиях возможного угнетающего действия вируса SARS-CoV-2 на дыхательный центр антагонисты NMDA-рецепторов терапевтически полезны. Эта гипотеза базировалась на том, что экспериментальные исследования на модели коронавируса OC43 с одной точечной мутацией показали выраженную церебральную эксайтотоксичность и гибель клеток, уменьшающиеся в присутствии мемантина. Предположительно сочетание противовирусной активности, присущей амантадинам, производными которых являются антагонисты NMDA-рецепторов, и влияния на эксайтотоксичность и апоптоз (за счет как прямого действия на NMDA-рецепторы, так и угнетения глутаматного каскада) может привести к лучшему выживанию клеток-мишеней. Клетки вентролатеральных каудальных отделов ствола головного мозга являются клетками-мишенями, поскольку содержат рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2). Эта анатомическая особенность, с одной стороны, важна для регуляции артериального давления с помощью взаимодействия дыхательного, сосудодвигательного центров и ренин-ангиотензиновой системы, но с другой – может быть одним из факторов тяжелого течения и высокой летальности COVID-19. Ранее эффективность антагонистов NMDA-рецепторов оценивалась на других моделях нейротропных вирусов, например при японском энцефалите. В этом случае было показано достоверное увеличение продолжительности жизни, а также уменьшение церебральных воспалительных изменений [28]. Предположение о возможном потенциальном противовирусном эффекте мемантина также было высказано N. Cimolai [29]. Сопоставив эти данные с результатами исследования [30], посвященного оценке течения COVID-19 у пациентов с неврологической патологией, которое показало, что в условиях применения акатинола в связи с основным заболеванием (т. е. акатинол мемантин не был лекарственным препаратом, специально назначенным для лечения COVID-19) тяжесть симптомов COVID-19 была достоверно меньше, M.H. Park et al. [31] выдвинули предположение, что мемантины могут быть полезны в лечении COVID-19.

Сходное предположение было высказано также и S. Hasanagic et al. [32]. Потенциальный противовирусный эффект мемантина обсуждает также R.F. Butterworth [33],

приводящий в своей статье результаты наблюдений небольших серий клинических случаев пациентов, принимавших мемантин и не проявивших никаких симптомов COVID-19 при подтвержденном лабораторными исследованиями заражении. И наконец, следует упомянуть исследование – системный обзор Y. Zhou et al. [34], посвященный оценке эффективности амантадинов при COVID-19, опубликованный в соответствующем подразделе на сайте ВОЗ. Проведенное этими авторами исследование показало, что антагонисты NMDA-рецепторов эффективны против тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) в условиях *in vitro*. В клетках VeroE6 римантадин был наиболее активным, за ним следовали мемантин и амантадин (50%-е эффективные концентрации 36, 80 и 116 мкМ соответственно). Римантадин также показал самый высокий индекс селективности, за ним следуют амантадин и мемантин (17,3, 12,2 и 7,6 соответственно). Аналогичные результаты наблюдались в клетках гепатомы человека Huh7.5 и карциномы легкого A549-hACE2. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что римантадин, мемантин и амантадин могут быть перспективны для лечения SARS-CoV-2.

Учитывая, что, согласно имеющимся данным, при COVID-19 часто отмечаются когнитивные нарушения, нам представляется интересным оценить влияние мемантина одновременно на течение заболевания и на выраженность когнитивных расстройств. Также интересны терапевтические возможности мемантина при условии его назначения пациентам сразу при развитии симптомов заболевания и в отсроченном периоде после разрешения COVID-19, но при сохраняющихся когнитивных нарушениях. Возможно, в данном случае мемантин будет оказывать двойное положительное действие, и тогда, несомненно, его стоит рекомендовать как средство, позволяющее уменьшить риск тяжелого течения COVID-19 и одновременно развития постковидных когнитивных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19, отмечаются когнитивные нарушения, преимущественно проявляющиеся снижением внимания и исполнительных функций. Выраженность когнитивных расстройств была взаимосвязана с таким симптомом, как ослабление/отсутствие обоняния. Полученные данные позволяют предположить, что в основе когнитивных нарушений при COVID-19 лежит непосредственное поражение церебральных структур.

Поступила / Received 12.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2022
Принята в печать / Accepted 14.02.2022

Список литературы / References

1. Tarantola D., Dasgupta N. COVID-19 Surveillance Data: A Primer for Epidemiology and Data Science. *Am J Public Health.* 2021;111(4):614–619. https://doi.org/10.2105/ajph.2020.306088.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
3. Tsai S.T., Lu M.K., San S., Tsai C.H. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020;11:498. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00498.
4. Pinzon R.T., Wijaya V.O., Buana R.B., Al Jody A., Nunsio P.N. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:565. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00565.
5. Bodro M., Compta Y., Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;8(1):e923. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000923.
6. Duque-Parra J.E., Duque-Montoya D., Peláez F.J.C. COVID-19 also Affects the Nervous System by One of its Gates: The Vascular Organ of Lamina Terminalis and the Olfactory Nerve. Neurological Alert, Dysosmia or Anosmia Test Can Help to A Quick Diagnosis. *Int J Odontostomat.* 2020;14(3):285–287. (In Spanish) http://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300285.
7. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S. et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989–992. http://doi.org/10.1056/NEJMc2019373.
8. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Sperhake J.P., Schröder A.S., EdlerC. et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919–929. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
9. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health.* 2020;9:100163. http://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163.
10. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant J.E., Patrick F. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2021;39:101044. http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044.
11. Alonso-Lana S., Marquié M., Ruiz A., Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals with Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:588872. http://doi.org/10.3389/fnagi.2020.588872.
12. Undurraga E.A., Chowell G., Mizumoto K. COVID-19 case fatality risk by age and gender in a high testing setting in Latin America: Chile, March-August 2020. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(1):11. http://doi.org/10.1186/s40249-020-00785-1.
13. Goujon A., Natale F., Ghio D., Conte A., Dijkstra, L. *Age, gender, and territory of COVID-19 infections and fatalities*. Joint Research Centre (European Commission); 2020. 31 p. http://doi.org/10.2760/642022.
14. Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Pilling L.C., Kuo C.L., Kuchel G.A., Melzer D. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(11):2224–2230. http://doi.org/10.1093/gerona/glaa183.
15. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Kuchel G.A., Melzer D. 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. http://doi.org/10.1093/gerona/glaa131.
16. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., Arthofer C., Wang C., McCarthy P. et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *medRxiv.* 2021;06.11.21258690. https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690.
17. Frontera J.A., Boutajangout A., Masurkar A.V., Betensky R.A., Ge Y., Vedvyas A. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement.* 2022. https://doi.org/10.1002/alz.12556.
18. Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., Nielsen S., Kunalan K., Rungby J. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39–48. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019.
19. Jiao L., Yang Y., Yu W., Zhao Y., Long H., Gao J. et al. The olfactory route is a potential way for SARS-CoV-2 to invade the central nervous system of rhesus monkeys. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):169. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00591-7.
20. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415–424. https://doi.org/10.1084/jem.20050828.
21. Pajo A.T., Espiritu A.I., Apor A.D.A.O., Jamora R.D.G. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. *Neurol Sci.* 2021;42(4):1255–1266. https://doi.org/10.1007/s10072-021-05068-7.

22. Kantonen J., Mahzabin S., Mäyränpää M.I., Tynninen O., Paetau A., Andersson N. et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol.* 2020;30(6):1012–1016. https://doi.org/10.1111/bpa.12889.
23. Fabbri V.P., Foschini M.P., Lazzarotto T., Gabrielli L., Cenacchi G., Gallo C. et al. Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases. *Brain Pathol.* 2021;31(1):205–210. https://doi.org/10.1111/bpa.12901.
24. Becker J.H., Lin J.J., Doernberg M., Stone K., Navis A., Festa J.R., Wisnivesky J.P. Assessment of Cognitive Function in Patients after COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2130645. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645.
25. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268–2270. https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597.
26. Brenner S.R. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J Med Virol.* 2020;92(11):2341–2342. https://doi.org/10.1002/jmv.26030.
27. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. https://doi.org/10.1002/jmv.25728.
28. Sun L., Zhou M., Liu C., Tang Y., Xiao K., Dai J. et al. Memantine can relieve the neuronal impairment caused by neurotropic virus infection. *J Med Virol.* 2019;91(6):935–940. https://doi.org/10.1002/jmv.25396.
29. Cimolai N. Potentially repurposing adamantanes for COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(6):531–532. https://doi.org/10.1002/jmv.25752.
30. Rejdak K., Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102163. https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102163.
31. Park M.H., Kwon D.Y. A retrospective review of memantine use and COVID-19-associated mortality from a national database. *J Med Virol.* 2021;93(1):168–169. https://doi.org/10.1002/jmv.26266.
32. Hasanagic S., Serdarevic F. Potential role of memantine in the prevention and treatment of COVID-19: its antagonism of nicotinic acetylcholine receptors and beyond. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001610. https://doi.org/10.1183/13993003.01610-2020.
33. Butterworth R.F. Potential for the Repurposing of Adamantane Antivirals for COVID-19. *Drugs R D.* 2021;21(3):267–272. https://doi.org/10.1007/s40268-021-00351-6.
34. Zhou Y., Gammeltoft K.A., Galli A., Offersgaard A., Fahnøe U., Ramirez S. et al. Efficacy of Ion-Channel Inhibitors Amantadine, Memantine and Rimantadine for the Treatment of SARS-CoV-2 In Vitro. *Viruses.* 2021;13(10):2082. https://doi.org/10.3390/v13102082.

Информация об авторах:

Бордовский Сергей Петрович, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; sbordoche@gmail.com

Толмачев Константин Денисович, аспирант кафедры общей врачебной практики Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; k.d.tolmachev@gmail.com

Крюкова Ксения Константиновна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ks.k.kryukova@gmail.com

Гурина Ольга Ивановна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23; olga672@yandex.ru

Преображенская Ирина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; irinasp2@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey P. Bordovsky, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; sbordoche@gmail.com

Konstantin D. Tolmachev, Postgraduate Student, Department of General Medical Practice, Institute of Vocational Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; k.d.tolmachev@gmail.com

Kseniia K. Kriukova, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ks.k.kryukova@gmail.com

Olga I. Gurina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Serbskiy National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology; 23, Kropotkinsky Lane, Moscow, 119034, Russia; olga672@yandex.ru

Irina S. Preobrazhenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; irinasp2@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43

Обзорная статья / Review article

Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции

Н.Н. Коберская[1,2], https://orcid.org/0000-0002-3110-4764, koberskaya_n_n@mail.ru

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

Сердечно-сосудистые факторы риска развития когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера являются одними из самых значимых, особенно у пациентов пожилого возраста. В обзоре приводятся данные о влиянии на развитие когнитивного дефицита таких факторов, как артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и т.д. Наличие двух или более таких факторов риска, как правило, увеличивает вероятность развития болезни Альцгеймера. Рассматривается взаимосвязь этих факторов с развитием болезни Альцгеймера. Понимание того, как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут вызывать прогрессирующее когнитивное нарушение, позволяет лучше понять патофизиологию болезни Альцгеймера и выделить методы профилактики или лечения сердечно-сосудистых факторов риска когнитивного снижения. Течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний зависят от возраста пациента, предшествующего анамнеза, образа жизни, первичной профилактики, генетических и патологических факторов, влияющих на структурные и гемодинамические функции. Разбираются вопросы терапии этих нарушений. Обсуждаются методы нефармакологической терапии: значение образа жизни пациента, физической активности, вопросы питания, социальная активность пациентов. Большое внимание уделено роли когнитивного тренинга при ведении пациентов с когнитивными нарушениями. Одним из наиболее разработанных направлений является коррекция факторов риска инсульта и прогрессирования хронических нарушений кровообращения. Обсуждаются возможности применения препаратов с многофакторным механизмом действия, таких как экстракт Гинкго билоба EGb 761®, который отвечает регламентированному содержанию активных ингредиентов (флавоновых гликозидов, терпенлактонов и гинкголиевой кислоты) и, возможно, обещает быть более рациональным выбором при лечении когнитивных нарушений. Обсуждается роль экстракта Гинкго билоба EGb 761® в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые факторы, артериальная гипертензия, экстракт Гинкго билоба EGb 761®

Для цитирования: Коберская Н.Н. Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции. *Медицинский совет*. 2022;16(2):35–43. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction

Nadezhda N. Koberskaya[1,2], https://orcid.org/0000-0002-3110-4764, koberskaya_n_n@mail.ru

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

Cardiovascular risk factors for the development of cognitive impairment and Alzheimer's disease are ranked among the most significant ones, especially in elderly patients. The review provides data on the influence of such factors as arterial hypertension, arterial hypotension, heart failure, coronary heart disease, etc. on the development of cognitive deficiency. The presence of two or more of these risk factors generally tends to increase the possibility of the development of Alzheimer's disease. The author examines the relationship between these factors and the development of Alzheimer's disease. Insights into how CVD risk factors can cause progressive cognitive impairment provides further insight into the pathophysiology of Alzheimer's disease and the identification of methods to prevent or treat CV risk factors for cognitive decline. The course and outcome of cardiovascular diseases depend on the patient's age, previous medical history, lifestyle, primary prevention, genetic and pathological factors that affect structural and hemodynamic functions. The article addresses issues of therapy of these disorders. Methods of non-pharmacological therapy are discussed: the importance of the patient's lifestyle, physical activity, nutritional issues, social activity of patients. Much attention is paid to the role of cognitive training in the management of patients with cognitive impairments. The correction of risk factors for stroke and the progression of chronic circulatory disorders is one of the most elaborated areas. The therapeutic potential drugs with a multifactorial mechanism of action are discussed. One of them is Ginkgo biloba extract EGb 761®, which meets the regulated content of active ingredients (flavone glycosides, terpene lactones and ginkgolic acid) and, perhaps, promises to be a more rational choice in the treatment of cognitive impairment. The role of Ginkgo biloba extract EGb 761® in the treatment of cardiovascular diseases is discussed.

© Коберская Н.Н., 2022

Keywords: cognitive impairment, Alzheimer's disease, cardiovascular factors, hypertension, Ginkgo biloba extract EGb 761®

For citation: Koberskaya N.N. Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):35–43. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются важным фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) и болезни Альцгеймера (БА). Данные многочисленных исследований указывают на связь между БА и сердечно-сосудистыми факторами риска, включая мерцательную аритмию, тромботические поражения, артериальную гипертензию (АГ), артериальную гипотензию, сердечную недостаточность и ишемическую болезнь сердца [1–4]. Наличие двух или более таких факторов риска, как правило, увеличивает вероятность развития БА [1]. У пожилых людей церебральная перфузия снижается с возрастом, а дополнительное снижение церебрального кровотока, возникающее из-за сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития БА. Понимание того, как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут вызывать прогрессирующее когнитивное нарушение, позволяет лучше понять патофизиологию БА и выделить методы профилактики или лечения сердечно-сосудистых факторов риска когнитивного снижения. Исследования, проведенные в начале 2000-х гг., свидетельствовали о том, что сердечно-сосудистые заболевания могут быть предиспозицией БА [5]. Течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний зависят от возраста пациента, предшествующего анамнеза, образа жизни, первичной профилактики, генетических и патологических факторов, влияющих на структурные и гемодинамические функции.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Гипоперфузия головного мозга вследствие низкого сердечного выброса или АГ вызывает когнитивные нарушения внимания и памяти [6], а более поздние исследования показали, что когнитивный дефицит вследствие гипоперфузии головного мозга может привести к развитию БА [7]. Патофизиологическая связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и амилоидной ангиопатией, по-видимому, также способствует развитию БА [5]. Когда речь идет об артериальной гипотонии, ее связь с когнитивным снижением обычно игнорируется в клинической практике. Одной из причин такого подхода является мнение, что низкое системное артериальное давление (АД) не вызывает дисфункцию головного мозга, поскольку компенсаторная ауторегуляция предотвращает развитие гипоперфузии головного мозга [8]. Тем не менее исследования подтвердили: у пожилых людей церебральная ауторегуляция малоэффективна при хроническом снижении АД и низком сердечном выбросе, что может привести к недостаточности мозгового кровотока и сопутствующим изменениям [9, 10]. Было показано, что при нормальном старении с 60 лет отмечается снижение гемоперфузии головного мозга примерно на 20%, поэтому любые факторы, которые дополнительно снижают мозговую перфузию, могут привести к повреждению или гибели нейронов [11].

Другие сосудистые факторы риска, такие как АГ, могут сдвигать процессы ауторегуляции в сторону более высокого уровня АД [12]. Этот адаптивный механизм в некоторой степени защищает мозг от АГ, но он также может сделать его более уязвимым при развитии гипоперфузии головного мозга у пожилых людей, которые подвергаются агрессивному лечению гипотензивными средствами, вызывающими гипотонию. По этой причине считается, что следует проявлять осторожность, когда пожилые люди с легкой или умеренной АГ принимают антигипертензивную терапию, поскольку такое лечение может привести к нерегулируемой гипотонии и повышению риска развития деменции [13]. Последние данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших установку стента сонной артерии по поводу атеросклероза, наблюдалось либо нейрокогнитивное улучшение в течение 12 мес., либо отсутствие ухудшения состояния по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о том, что данная процедура является безопасной и, возможно, эффективной [14]. Многие исследования, в т. ч. исследования Framingham и Kungsholmen, выявили нарушение когнитивных функций у гериатрических пациентов с АГ [15, 16]. Было показано, что АГ у пожилых людей является потенциальным фактором риска развития БА [17–19]. Исследование почти 6 тыс. больных АГ выявило достоверную отрицательную обратную связь между уровнем систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД и показателями когнитивных функций [20]. В.А. Парфенов и соавт. изучали когнитивные функции у пациентов среднего и пожилого возраста (средний возраст – 58,4 ± 7,8 года), длительно страдающих АГ [21]. Показано, что КН встречаются у 73,7% пациентов с АГ, при отсутствии инсульта в анамнезе в большинстве случаев они являются легкими (46,7%), реже – умеренными (26,7%) [22]. В когортном исследовании 6,327 участников в возрасте 50 лет и старше было выявлено, что лица с начальными формами когнитивного снижения, высоким уровнем АД и наличием депрессии имели высокий риск развития КН в дальнейшем [23]. В другой работе (280 участников с начальными формами когнитивного снижения, средний возраст 78,3 ± 6,3 года, 78,6% страдали АГ) риск прогрессирования КН у пациентов с эпизодами снижения среднесуточного САД < 100 мм рт. ст. возрастал в 11 раз [24]. В исследовании Ю.А. Старчиной [22] деменция наблюдалась только

у пациентов, перенесших инсульт. Выявлено, что КН затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов), особенно значимым было снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга [21]. При этом прослеживалась достоверная корреляция между выраженностью КН и уровнем САД, а также возрастом пациентов [21]. В исследовании британских ученых было показано, что и возраст, и, вероятно, длительность АГ в долгосрочной перспективе отрицательно сказываются на когнитивной деятельности [25]. В предыдущих исследованиях были получены доказательства того, что отрицательная связь АГ с когнитивным функционированием представляет собой постепенный процесс, который происходит в течение длительного периода времени [26]. Механизмы, связывающие АГ с БА, еще предстоит выяснить, но предполагается, что повреждение эндотелиальных клеток мозга и клеток гладких мышц стенок сосудов, которые обеспечивают мозговой кровоток, является причиной пульсирующих изменений давления на мозговую микрососудистую сеть, вызванных АГ [27]. Эти гемодинамические и структурные изменения вызывают хроническую гипоперфузию мозга, приводящую к поражению белого вещества головного мозга. Что до сих пор неясно – как именно АГ увеличивает частоту развития БА, особенно у тех пациентов, кто не получал лечения гипотензивными средствами [16]. Также неясно, может ли антигипертензивная терапия значительно уменьшить или нивелировать когнитивное снижение. Американские исследователи предположили, что хроническая гипоперфузия головного мозга, вызванная повышенным сосудистым сопротивлением при АГ, может быть ключевым фактором, связывающим высокое АД и БА [28]. Гипоперфузия головного мозга вследствие АГ может развиваться в силу «жесткости» сосуда, вторичной по отношению к атеросклерозу, повышенного сосудистого сопротивления и нарушения гемодинамики и быть основанием для постепенного снижения когнитивных функций, наблюдаемого во время старения [28]. Крупные рандомизированные контролируемые исследования (SYSTEUR, PROGRESS, HOPE, MRC, SHEP и SCOPE) [29–33] изучали влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. В трех исследованиях (SYSTEUR, PROGRESS, HOPE) были обнаружены положительные результаты применения антигипертензивной терапии в отношении снижения когнитивных функций и развития деменции, в то время как в других четырех исследованиях (MRC, SHEP, SCOPE) не было отмечено существенных различий между пациентами, получавшими и не получавшими лечение [34]. Тем не менее положительные результаты исследований SYSTEUR, PROGRESS и HOPE открывают возможность использования целевой сердечно-сосудистой терапии для снижения риска развития БА и сосудистой деменции (СД). В крупном американском популяционном исследовании людей в возрасте 65 лет и старше было показано, что применение антигипертензивных препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов и калийсберегающих диуретиков, значительно снизило риск развития БА [35]. Известно, что высокое АД снижает мозговой кровоток, но механизмы этого процесса остаются неясными [36]. Так как сердечный выброс остается нормальным при повышении АД, можно выделить две возможные причины снижения мозгового кровотока. Во-первых, АГ может увеличить системное сосудистое сопротивление и замедлить нормальный кровоток. Во-вторых, мозговой кровоток может падать при высоком АД из-за прямого повреждения эндотелиальных клеток головного мозга, которые продуцируют оксид азота, оказывающий сосудорасширяющий эффект [36]. Таким образом, терапия, направленная на контроль высокого АД посредством калийсберегающих диуретиков, увеличения цереброваскулярного оксида азота и защиты эндотелиальных клеток головного мозга, снижает возможность развития хронической гипоперфузии головного мозга у населения с АГ, может предотвратить или отсрочить дебют БА [37]. Было показано, что активация оксида азота в сосудах понижает активность трансмембранного фермента бета-секретазы 1 (BACE-1), исходного протеолитического фермента, ответственного за синтез пептида А, и активирует BACE-2, фермент, который расщепляет белок-предшественник амилоида и препятствует образованию бета-амилоида (Аβ) [38].

Сердечная недостаточность часто связана с другими сопутствующими сосудистыми факторами риска развития БА, включая ишемическую болезнь сердца, АГ и мерцательную аритмию [39]. Сердечная недостаточность – это состояние, при котором сердце не может адекватно перекачивать достаточное количество крови для удовлетворения потребностей организма, характеризуется слабостью, отеком тканей и одышкой. Наиболее распространенной причиной сердечной недостаточности является стеноз коронарных артерий, которые снабжают сердце кислородом. Гипоперфузия головного мозга является распространенным осложнением сердечной недостаточности [40], которая считается наиболее частой причиной госпитализации среди пожилых людей [41], усугубляет КН и повышает риск развития БА [42]. Исследование T. Alves et al. указывает на то, что сердечная недостаточность у пожилых людей связана со снижением мозгового кровотока в задней поясной извилине и латеральной височно-теменной коре – областях, связанных с памятью и визуально-пространственной ориентацией. Эти результаты интересны с той точки зрения, что нарушения памяти и визуально-пространственная дисфункция являются одними из самых ранних признаков БА [42]. Несмотря на то что когнитивные функции снижаются при сердечной недостаточности, эти нарушения могут нивелироваться после имплантации кардиостимулятора пациентам с брадикардией или при применении селективных сердечно-сосудистых средств [43]. Таким образом, лечение сердечной недостаточности с целью устранения гипоперфузии головного мозга может оказать существенное влияние на снижение риска развития БА у этих пациентов.

По данным Росстата за январь – май 2019 г., порядка 49% от общего количества смертей в России в январе – апреле 2019 г. связаны с болезнями системы кровообращения[1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности в США, в результате которой ежегодно умирает более 900 тыс. человек [28]. ИБС связана со снижением кровоснабжения сердца. Это происходит при сужении артерий, которые снабжают кровью сердечную мышцу, из-за накопления субинтимальных жировых отложений, называемых атероматозными бляшками. Бляшки являются основным проявлением атеросклероза в коронарных, периферических или церебральных кровеносных сосудах. Риск развития БА может возрастать в первую очередь при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов, что приводит к снижению гемоперфузии головного мозга. Это мнение подтверждается наличием высокого уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в крови вероятных пациентов с БА [44]. Проводился ряд исследований, посвященных изучению роли статинов относительно риска развития БА. Однако результаты исследований неубедительны и спорные в отношении нейропротекторного эффекта статинов [45].

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Нефармакологическое лечение КН направлено на улучшение когнитивных функций на додементной стадии болезни и поддержание повседневной активности пациента и поддержку его членов семьи на стадии деменции. Большое значение имеет образ жизни пациента, необходимо акцентировать внимание больного и его родственников на поддержании физической активности (физкультура, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т.д.), социальных контактах (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями), вопросах питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете) и активной умственной деятельности, которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что, в свою очередь, обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие КН. Физическая активность связана с когнитивными способностями в зрелом возрасте [46]. Было замечено, что в более позднем возрасте физически активные люди имеют больший объем серого вещества головного мозга, чем менее активные, а увеличение физической активности коррелировало с увеличением объема серого вещества, что снижало риск развития КН в 2 раза через 13 лет после включения в исследование. В настоящее время неясно, каковы наилучшие формы физической активности для замедления когнитивного снижения, связанного со старением. Было показано, что когнитивный тренинг предотвращает снижение когнитивных функций при нормальном старении. В исследовании лиц пожилого возраста ACTIVE (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly – Сложная когнитивная тренировка для независимой и активной старости) изучался эффект когнитивного тренинга у пожилых людей, случайным образом распределенных по одной из трех программ когнитивного обучения: мышление, скорость обработки информации и тренировка памяти [47]. Был обнаружен положительный эффект тренировки мышления и тренировки скорости обработки информации в течение 10-летнего периода, в то время как тренировка памяти оказывала положительный эффект в течение 5-летнего периода [47]. Исследование ACTIVE продемонстрировало, что когнитивные тренировки не только улучшают когнитивные способности, но и функциональные возможности пожилых людей [47].

Профилактика инсульта имеет большое значение как в профилактике БА, так и в предупреждении прогрессирования КН. Профилактика инсульта включает как нелекарственные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточного веса, достаточная физическая активность, правильное питание), так и лекарственные средства (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины) [48]. По мнению многих исследователей [12, 13, 15], профилактические меры по снижению риска развития БА посредством воздействия на факторы риска является разумной клинической стратегией. Для этой цели может быть использован структурированный клинический подход. Требуется диагностическое выявление сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей (> 60 лет), которые жалуются на проблемы с памятью во время клинического обследования. Однако многие из этих факторов риска при своевременном выявлении могут быть скорректированы или успешно вылечены [49]. Например, АГ является основным фактором риска развития инсульта и сердечной недостаточности и, как уже было отмечено выше, тесно связана с ухудшением когнитивных функций и деменцией. Было показано, что лечение антигипертензивными препаратами пожилых людей снижает выраженность КН и риск развития деменции [50].

Гинкго билоба – популярное растение, широко применяется для профилактики и лечения различных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания и болезни легких [51, 52]. EGb 761® (Extract of Ginkgo biloba) обладает множеством полезных эффектов, таких как антикоагулянтное, противовоспалительное, антиоксидантное, антигипертензивное действие [53; 54, с. 195–244; 55]. Механизм действия экстракта Гинкго билоба EGb 761® обусловлен его функциями нейропротекторного агента, антиоксиданта, акцептора свободных радикалов, стабилизатора мембраны и ингибитора фактора активации тромбоцитов [56, 57]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® также ингибирует отложение бета-амилоида – патологического белка, связанного с БА [58]. Была показана эффективность применения экстракта Гинкго билоба EGb 761® при симптомах умеренного когнитивного расстройства и его протективные свойства в отношении когнитивного снижения [59–61]. В экспериментах на моделях БА и in vitro

[1] Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, сахарного диабета, болезней органов дыхания (3.4.1.). Режим доступа: https://www.gks.ru/fedstat.ru/indicator/58543.

экстракт Гинкго билоба EGb 761® продемонстрировал такие эффекты, как антиоксидантное действие, повышение нейрональной пластичности, противовоспалительное действие [62]. Следовательно, препарат может быть полезен как при цереброваскулярных расстройствах, так и при нейродегенеративных заболеваниях. На российском рынке экстракт Гинкго билоба EGb 761® в дозировке 120 мг представлен препаратом Мемоплант – полимодальным средством, которое хорошо переносится пациентами, что особенно важно при длительной терапии [60]. Преимущества Мемопланта заключаются в трех позициях: наличие доказательной базы относительно воздействия на когнитивные функции; наличие доказательной базы относительно воздействия на другие неврологические симптомы [53]; полимодальность действия с разнообразием фармакологических эффектов: антиоксидантным, нейротрофическим, мембраностабилизирующим, антиагрегантным. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® продемонстрировал эффективность в отношении когнитивных функций и других нейропсихиатрических симптомов у пациентов с БА, сосудистой и смешанной деменцией, сравнимую с эффективностью ингибиторов ацетилхолинэстеразы или мемантина, но с меньшим количеством побочных эффектов [63]. В соответствующих моделях на животных и в экспериментах in vitro исследования EGb 761® выявили такие эффекты, как: 1) улучшение функции митохондрий, 2) антиоксидантное действие, 3) улучшение синаптической функции и нейрональной пластичности, 4) противовоспалительное действие, 5) улучшение кровотока [61]. В исследовании В.В. Якусевич с соавт. было показано, что в группе лечения Мемоплантом наблюдалась отчетливая положительная динамика неврологических жалоб (головная боль, головокружение, шум в ушах, шаткость при ходьбе). К концу наблюдения регресс этих проявлений составлял от 50 до 90%. Лечение Мемоплантом значительно улучшило когнитивные способности пациентов по данным тестирования по специальным шкалам (психический статус, батарея лобных тестов, тест 5 слов, тест рисование часов), а также качество жизни. Отмечено снижение вязкости крови, особенно значительное при низких напряжениях сдвига, индекса ригидности эритроцитов на 15,6% и значительное уменьшение их агрегируемости (степень агрегации снизилась на 45,6%, средний размер агрегата сократился на 25,9%). Это привело к выраженному повышению текучести крови при низких напряжениях сдвига, что значительно отразилось на ее транспортных свойствах. Доставка кислорода в ткани после курса лечения увеличилась на 23,3%. Мемоплант улучшает оксигенацию головного мозга за счет повышения текучести крови в микроциркуляторном русле [64].

Было показано, что свободные радикалы играют ключевую роль в различных повреждениях сосудов и образовании атеросклеротических бляшек. Были проведены обширные исследования на животных и культурах клеток, показавшие эффективность экстракта Гинкго билоба EGb 761® в отношении повреждения эндотелия сосудов свободными радикалами. Окислительный стресс является частой причиной апоптоза нейронов. Антиоксидантная активность экстракта Гинкго билоба EGb 761® опосредуется через флавоноиды, которые могут непосредственно уничтожать свободные радикалы. Кроме того, экстракт Гинкго билоба EGb 761® оказывает непрямой антиоксидантный эффект, уменьшая образование свободных радикалов кислорода и высвобождение супероксид-анионов, стимулируя ферментные системы цитохрома P450 [65]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® оказывает защитное действие на митохондрии посредством стабилизации клеточной мембраны [66, 67].

Накопление бляшек β-амилоида (Aβ) является признаком БА [68]. Несколько недавних исследований показали, что экстракт Гинкго билоба EGb 761® оказывает защитное действие от нейротоксичности, вызванной Aβ, путем блокирования таких процессов, как поглощение глюкозы, накопление активных форм кислорода, митохондриальная дисфункция и апоптоз [69]. Сообщалось, что экстракт Гинкго билоба EGb 761® подавляет продукцию Aβ в головном мозге за счет снижения уровней циркулирующего свободного холестерина, поскольку предполагается, что на процессинг белка-предшественника Aβ и амилоидогенез влияют уровни свободно циркулирующего и внутриклеточного холестерина [70]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® также может нарушать образование олигомера Aβ. Хорошо известно, что структура олигомеров Aβ в первую очередь отвечает за нейротоксичность и может также способствовать освобождению Aβ посредством протеолитического расщепления [71]. Помимо самоолигомеризации Aβ, взаимодействие Aβ с ионами различных переходных металлов, особенно с медью, железом и цинком, может влиять на олигомеризацию Aβ. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® обладает свойством хелатирования железа, что также может ингибировать образование фибрилл Aβ [71]. Было показано, что транстиретин предотвращает агрегацию Aβ in vitro путем связывания мономеров Aβ [72]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® также может предотвращать образование фибрилл Aβ за счет увеличения экспрессии гена транстиретина [72]. Кроме того, было показано, что экстракт Гинкго билоба EGb 761® регулирует митохондриальное окислительное фосфорилирование Aβ-индуцированного окислительного стресса, тем самым помогая поддерживать равновесие ROS/RNS (активные формы кислорода/активные формы азота) в клетках [73]. Исследования показывают, что экстракт Гинкго билоба EGb 761® благотворно влияет на функционирование клеточного окислительного фосфорилирования, также известного как OXPHOS (окислительно-восстановительные реакции с участием потока электронов вдоль ряда мембраносвязанных белков в сочетании с образованием аденозинтрифосфата (АТФ)), тем самым помогая улучшить митохондриальную функцию в условиях Aβ-индуцированной токсичности [74]. Основные причины улучшения памяти и когнитивных функций при использовании экстракта Гинкго билоба EGb 761® включают: усиление кровотока в головном мозге, снижение перекисного окисления липидов мозга, оптимизацию усвоения кислорода и глюкозы и уровень белка-предшественника Aβ [75, 76]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® также оказывает ингиби-

рующее действие на ацетилхолинэстеразу и, следовательно, увеличивает холинергическую передачу в головном мозге [77]. Считается, что основными активными веществами, отвечающими за улучшение когнитивных функций, являются: 1) гинкголид, ингибитор фактора активации тромбоцитов, ингибирующий агрегацию тромбоцитов и улучшающий кровообращение [78]; 2) билобалид, увеличивающий экспрессию рецептора глюкокортикоидов в гиппокампе [79]. В основе многочисленных эффектов экстракта Гинкго билоба EGb 761®, по-видимому, значительную роль играет устранение микроциркуляторных нарушений, свойственных большинству патологических процессов. Именно ухудшение кровотока в микроциркуляторном русле, связанное как с его потоковыми свойствами, так и с усилением тромбообразования, ведет к прогрессированию ряда болезней, в первую очередь кардио- и цереброваскулярных. У пациентов старших возрастных групп, страдающих АГ, цереброваскулярные расстройства обусловлены не только повышенным артериальным давлением, но и сопутствующим атеросклерозом. Поскольку склерозированные артерии имеют крайне низкий дилатационный резерв, применение препаратов, влияющих на их тонус, малоэффективно. В то же время интенсификация кровотока посредством улучшения текучих свойств самой крови позволяет достичь большего прогресса в устранении гипоксических нарушений у данной категории больных. Что касается эндотелий-защитной активности, экстракт Гинкго билоба EGb 761® защищает от окислительного стресса, вызванного окислением липопротеинов низкой плотности, ингибируя экспрессию синтазы оксида азота (iNOS) [80]. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® также замедляет старение эндотелиальных клеток-предшественников за счет увеличения активности теломеразы, подавляет эндотелиальную экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) in vitro, что предполагает эффективность экстракта Гинкго билобы EGb 761® при адгезии лейкоцитов [81]. Что касается его сосудорасширяющей активности, EGb 761®, как было показано, увеличивает перфузию в нескольких сосудистых руслах, а именно в сетчатке, улитке, головном мозге и коронарных артериях. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® также увеличивает перфузию головного мозга [82].

Приводятся данные всего несколько исследований, в которых изучались потенциальные антигипертензивные свойства Гинкго билоба. J. Mehlsen et al. не выявили существенных различий в систолическом или диастолическом АД у молодых людей (средний возраст 32 года) с нормальным АД после 6 нед. приема экстракта Гинкго билоба EGb 761® 28,8 мг гинкгофлавонглюкозида и 7,2 мг терпенлактонов в день [83]. Эти данные согласуются с результатами исследований на животных, которые показывают, что экстракт Гинкго билоба EGb 761® не влияет на нормальное АД [84]. В отличие от этого EGb 761® вызывает снижение АД при АГ, и этот эффект проявляется на ранней стадии развития АГ.

Известно, что активация и агрегация тромбоцитов способствуют образованию атеросклеротических бляшек и тромбозу. D. Nunez et al. изучали влияние экстракта Гинкго билоба EGb 761® на агрегацию тромбоцитов, вызванную фактором активации тромбоцитов (PAF), и показали, что EGb 761® конкурентно ингибирует агрегацию тромбоцитов в зависимости от концентрации [85]. Кроме того, исследование M.F. Simon et al. подтвердило, что конкурентное ингибирование EGb 761® агрегации тромбоцитов, вызванной фактором активации тромбоцитов PAF, опосредовано к его предполагаемому мембранному рецептору [86]. S. Akiba et al. также показали, что экстракт Гинкго билоба EGb 761® вызывает дозозависимое ингибирование агрегации тромбоцитов, вызванное окислительным стрессом, например вызванное трет-бутилгидропероксидом (t-BHP) или Fe2+ [87]. Было высказано предположение, что влияние экстракта Гинкго билоба EGb 761® на сердечно-сосудистую систему частично связано с ионными каналами. S. Pierre et al. исследовали влияние экстракта Гинкго билоба EGb 761® на активность Na+, K+ аденозинтрифосфатазы (Na+-K+-ATPase) в мозге животных и обнаружили, что ишемия снижает активность Na+-K+-АТФазы и увеличивает содержание малонового диальдегида, в то время как EGb 761® при пероральном введении за 10 дней до ишемического события устраняет эти эффекты [88]. Авторы предположили, что снижение активности Na+-K+-АТФазы было связано со свойствами экстракта Гинкго билоба EGb 761® нейтрализовать свободные радикалы. A. Etienne et al. исследовали влияние экстракта Гинкго билоба EGb 761® на осмотическую хрупкость эритроцитов животных и предположили, что вызванное EGb 761® увеличение мембранной устойчивости к гемолизу обусловлено модификацией функции ионных каналов и мембранно-ассоциированной передачей сигнала [89]. Кроме того, Y. Kubota et al. обнаружили, что и экстракт Гинкго билоба EGb 761® , и кверцетин, входящий в состав EGb 761®, повышают уровни Ca2+ в эндотелиальных клетках, поэтому они предположили, что именно этим опосредовано расширение сосудов, индуцированное экстрактом Гинкго билоба EGb 761® [90]. Как показали многочисленные исследования с использованием клеточных культур и животных моделей, экстракт Гинкго билоба EGb 761® оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему посредством различных механизмов, которые могут быть результатом ее компонентов и сложных взаимодействий между ними.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение когнитивных функций у пациентов с КН при наличии сердечно-сосудистых факторов риска касается преимущественно людей среднего и старшего возраста. Устранение этих факторов или возможная коррекция могут быть важным компонентом профилактики более выраженных когнитивных нарушений у пожилых людей. Стандартизированный экстракт Гинкго билоба EGb 761®, который содержится в препарате Мемоплант, отвечает регламентированному содержанию активных ингредиентов (флавоновых гликозидов, терпенлактонов и гинкголиевой кислоты). Благодаря высокому профилю безопасности экстракт Гинкго билоба EGb 761® рекомен-

дован к применению без обширного диагностического тестирования пациентов [62]. На основании имеющихся на сегодняшний день данных стандартизованные препараты Гинкго билоба рекомендованы Европейским агентством по лекарствам (EMA) для улучшения так называемых «возрастных когнитивных нарушений» и качества жизни при умеренных КН и легкой деменции[2]. На основе данной рекомендации экстракт Гинкго билоба EGb 761® уже одобрен в нескольких странах Европейского союза по вышеуказанному показанию. В Германии EGb 761® официально одобрен для лечения деменции. В Европейских клинических рекомендациях по ведению пациентов с УКР акцентируется внимание на том, что современные симптоматические средства для коррекции КН с одним механизмом действия, например антихолинэстеразным, могут иметь ограниченное влияние на этиологически комбинированные (сосудистые и нейродегенеративные) церебральные расстройства, тогда как терапия препаратом с многофакторным механизмом действия, таким как экстракт Гинкго билоба EGb 761®, возможно, обещает быть более рациональным выбором в этом контексте.

[2] European medicines agency (EMA). 2014. Assessment report on Ginkgo biloba L., folium. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/draft-assessment-report-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf.

Поступила / Received 14.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2022
Принята в печать / Accepted 12.02.2022

Список литературы / References

1. Luchsinger J.A., Reitz C., Honig L.S., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(4):545–51. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc.
2. Ahmed S.N., Syed F.M., Porembka D.T. Echocardiographic evaluation of hemodynamic parameters. *Crit Care Med*. 2007;35(8 Suppl.):S323–329. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000270242.03536.D3.
3. Roher A.E., Garami Z., Alexandrov A.V., Kokjohn T.A., Esh C.L., Kalback W.M. et al. Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006;28(6):672–678. https://doi.org/10.1179/016164106X130470.
4. Zuccalà G., Marzetti E., Cesari M., Lo Monaco M.R., Antonica L., Cocchi A. et al. Correlates of cognitive impairment among patients with heart failure: results of a multicenter survey. *Am J Med*. 2005;118(5):496–502. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.030.
5. Bergmann C., Sano M. Cardiac risk factors and potential treatments in Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006;28(6):595–604. https://doi.org/10.1179/016164106X130498.
6. Qiu C., von Strauss E., Fastbom J., Winblad B., Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003;60(2):223–228. https://doi.org/10.1001/archneur.60.2.223.
7. Huang Y. Mechanisms linking apolipoprotein E isoforms with cardiovascular and neurological diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(4):337–345. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20531185.
8. Kennelly S., Collins O. Walking the cognitive "minefield" between high and low blood pressure. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):609–621. https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120748.
9. Verghese J., Lipton R.B., Hall C.B., Kuslansky G., Katz M.J. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003;61(12):1667–1672. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000098934.18300.be.
10. Nilsson S.E., Read S., Berg S., Johansson B., Melander A., Lindblad U. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(1):41–47. https://doi.org/10.1007/BF03325209.
11. de la Torre J.C. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):331–342. https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00111-1.
12. Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487–499. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70141-1.
13. Feldstein C.A. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):753–763. https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120613.
14. Skoog I., Andreasson L.A., Landahl S., Lernfelt B. A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. *Hypertension*. 1998;32(3):404–409. https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.3.404.
15. Guo Z., Viitanen M., Fratiglioni L., Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ*. 1996;312(7034):805–808. https://doi.org/10.1136/bmj.312.7034.805.
16. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B., Cobb J., White L.R. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138(6):353–364. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116868.
17. Stewart R., Xue Q.L., Masaki K., Petrovitch H., Ross G.W., White L.R., Launer L.J. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009;54(2):233–240. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.128744.
18. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., Hänninen T., Hallikainen M., Alhainen K. et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447–1451. https://doi.org/10.1136/bmj.322.7300.1447.
19. Wu C., Zhou D., Wen C., Zhang L., Como P., Qiao Y. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China. *Life Sci*. 2003;72(10):1125–1133. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02367-6.
20. Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(12):1308–1315. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.03.016.
21. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;(1):27–33. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130. Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2011;(1):27–33. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-130.
22. Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека*. 2013;(s4–13):14–18. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12263. Preobrazhenskaya I.S. Mild to moderate cognitive impairment – clinical manifestations, etiology, pathogenesis, and potentials for the use. *Farmateka*. 2013;(s4–13):14–18. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/12263.
23. Borda M.G., Santacruz J.M., Aarsland D., Camargo-Casas S., Cano-Gutierrez C.A., Suárez-Monsalve S. et al. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(3):413–420. https://doi.org/10.1007/s41999-019-00185-1.
24. de Leeuw F.A., van der Flier W.M., Tijms B.M., Scheltens P., Mendes V.M., Manadas B. et al. Specific Nutritional Biomarker Profiles in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline Are Associated With Clinical Progression: The NUDAD Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(10):1513.e1–1513.e17. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.009.
25. Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A., Budge M.M. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004;44(5):631–636. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99.
26. de la Torre J.C. Basics of Alzheimer's disease prevention. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):687–688. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091580.
27. de la Torre J.C. Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;2012:367516. https://doi.org/10.1155/2012/367516.
28. Duron E., Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):903–914. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091552.
29. Gasowski J., Staessen J.A., Celis H., Fagard R.H., Thijs L., Birkenhäger W.H. et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: objectives, protocol, and initial progress. Systolic Hypertension in Europe Investigators. *J Hum Hypertens*. 1999;13(2):135–145. https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000769.
30. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–1041. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
31. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301.
32. Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M., Hann I.M., Rees J.K., Gray R.G., Wheatley K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet*. 1998;351(9104):700–708. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)09214-3.

33. Hulley S.B., Feigal D., Ireland C., Kuller L.H., Smith W.M. Systolic hypertension in the elderly program (SHEP). The first three months. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(2):101–105. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1986.tb05476.x.
34. Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketsos C.G., Hayden K.M., Skoog I., Norton M.C. et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2006;63(5):686–692. https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.noc60013.
35. Mielke M., Zandi P., Blennow K., Gustafson D., Sjögren M., Rosengren L., Skoog I. Low serum potassium in mid life associated with decreased cerebrospinal fluid Aβ42 in late life. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(1):30–36. https://doi.org/10.1097/01.wad.0000201848.67954.7d.
36. O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1–13. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.050.
37. Pak T., Cadet P., Mantione K.J., Stefano G.B. Morphine via nitric oxide modulates beta-amyloid metabolism: a novel protective mechanism for Alzheimer's disease. *Med Sci Monit*. 2005;11(10):BR357–366. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192893.
38. Pullicino P., Mifsud V., Wong E., Graham S., Ali I., Smajlovic D. Hypoperfusion-related cerebral ischemia and cardiac left ventricular systolic dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001;10(4):178–182. https://doi.org/10.1053/jscd.2001.26870.
39. Díez-Villanueva P., Jiménez-Méndez C., Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2021;18(3):219–232. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.03.009.
40. Waldstein S.R., Giggey P.P., Thayer J.F., Zonderman A.B. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005;45(3):374–379. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000156744.44218.74.
41. Zuccalà G., Cattel C., Manes-Gravina E., Di Niro M.G., Cocchi A., Bernabei R. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(4):509–512. https://doi.org/10.1136/jnnp.63.4.509.
42. de de Toledo Ferraz Alves T.C., Ferreira L.K., Wajngarten M., Busatto G.F. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):749–763. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091561.
43. Zuccalà G., Onder G., Marzetti E., Monaco M.R., Cesari M., Cocchi A. et al. GIFA Study Group. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(3):226–233. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi058.
44. Solomon A., Kivipelto M., Wolozin B., Zhou J., Whitmer R.A. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(1):75–80. https://doi.org/10.1159/000231980.
45. McGuinness B., Passmore P. Can statins prevent or help treat Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):925–933. https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091570.
46. Erickson K.I., Raji C.A., Lopez O.L., Becker J.T., Rosano C., Newman A.B. et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010;75(16):1415–1422. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359.
47. Wolinsky F.D., Mahncke H.W., Kosinski M., Unverzagt F.W., Smith D.M., Jones R.N. et al. The ACTIVE cognitive training trial and predicted medical expenditures. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:109. https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-109.
48. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. *Ишемический инсульт*. М.: МИА; 2012. 288 с. Parfenov V.A., Khasanova D.R. *Ischemic stroke*. Moscow: MIA; 2012. 288 p. (In Russ.)
49. Reiman E.M., Langbaum J.B., Tariot P.N. Alzheimer's prevention initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomark Med*. 2010;4(1):3–14. https://doi.org/10.2217/bmm.09.91.
50. Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketsos C.G., Hayden K.M., Skoog I., Norton M.C. et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2006;63(5):686–692. https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.noc60013.
51. Wang Z., Zhang J., Ren T., Dong Z. Targeted metabolomic profiling of cardioprotective effect of Ginkgo biloba L. extract on myocardial ischemia in rats. *Phytomedicine*. 2016;23(6):621–631. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.03.005.
52. Zhu T., Jin W.W., Ao M.Z. Evaluation of the anti-inflammatory properties of the active constituents in Ginkgo biloba for the treatment of pulmonary diseases. *Food Funct*. 2019;10(4):2209–2220. https://doi.org/10.1039/c8fo02506a.
53. Achete de Souza G., de Marqui S.V., Matias J.N., Guiguer E.L., Barbalho S.M. Effects of Ginkgo biloba on diseases related to oxidative stress. *Planta Med*. 2020;86(6):376–386. https://doi.org/10.1055/a-1109-3405.
54. van Beek T.A., Bombardelli E., Morazzoni P., Peterlongo F. Ginkgo biloba L. In: *Fitoterapia*. 1998;68.
55. Ahlemeyer B., Krieglstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(9):1779–1792. https://doi.org/10.1007/s00018-003-3080-1.
56. Li Y., Zhang Y., Wen M., Zhang J., Zhao X., Zhao Y., Deng J. Ginkgo biloba extract prevents acute myocardial infarction and suppresses the inflammation- and apoptosis-regulating p38 mitogen-activated protein kinases, nuclear factor-κB and B-cell lymphoma 2 signaling pathways. *Mol Med Rep*. 2017;16(3):3657–3663. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6999.
57. Lü J.M., Yan S., Jamaluddin S., Weakley S.M., Liang Z., Siwak E.B. et al. Ginkgolic acid inhibits HIV protease activity and HIV infection in vitro. *Med Sci Monit*. 2012;18(8):BR293–298. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847190.
58. Jiang H., Qu P. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on local renin-angiotensin system through TLR4/NF-κB pathway in cardiac myocyte. *Exp Ther Med*. 2017;14(6):5857–5862. https://doi.org/10.3892/etm.2017.5313.
59. Liu X., Hao W., Qin Y., Decker Y., Wang X., Burkart M. et al. Long-term treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. 2015;46:121–131. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.011.
60. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD003120. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003120.pub2.
61. Kasper S., Bancher C., Eckert A., Förstl H., Frölich L., Hort J. et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21:8:579–594. https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1696473.
62. Müller W.E., Eckert A., Eckert G.P., Fink H., Friedland K., Gauthier S. et al. Therapeutic efficacy of the Ginkgo special extract EGb761® within the framework of the mitochondrial cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(3):173–189. https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1308552.
63. Ihl R., Frölich L., Winblad B., Schneider L., Burns A., Möller H. Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(1):2–32. https://doi.org/10.3109/15622975.2010.538083.
64. Якусевич В.В., Семенова Н.В., Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Лыченко С.В. Эффективность и безопасность препарата Гинкго билоба у пожилых пациентов с контролируемой артериальной гипертонией и дисциркуляторной энцефалопатией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;(4):59–64. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2008-4-4-59-64. Jakusevich V.V., Semenova N.V., Tihomirova I.A., Muravyov A.V., Lychenko S.V. Efficacy and safety of ginkgo biloba in elderly patients with controlled arterial hypertension and circulatory encephalopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;(4):59–64. (In Russ.) https://doi.org/10.20996/1819-6446-2008-4-4-59-64.
65. Logani S., Chen M.C., Tran T., Le T., Raffa R.B. Actions of Ginkgo Biloba related to potential utility for the treatment of conditions involving cerebral hypoxia. *Life Sci*. 2000;67(12):1389–1396. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00741-4.
66. Ni Y., Zhao B., Hou J., Xin W. Preventive effect of Ginkgo biloba extract on apoptosis in rat cerebellar neuronal cells induced by hydroxyl radicals. *Neurosci Lett*. 1996;214(2–3):115–118. https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12897-4.
67. Tendi E.A., Bosetti F., Dasgupta S.F., Stella A.M., Drieu K., Rapoport S.I. Ginkgo biloba extracts EGb 761 and bilobalide increase NADH dehydrogenase mRNA level and mitochondrial respiratory control ratio in PC12 cells. *Neurochem Res*. 2002;27(4):319–323. https://doi.org/10.1023/a:1014963313559.
68. Gerlai R. Alzheimer's disease: beta-amyloid hypothesis strengthened. *Trends Neurosci*. 2001;24(4):199. https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01799-9.
69. Shi C., Zhao L., Zhu B., Li Q., Yew D.T., Yao Z., Xu J. Protective effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb761) and its constituents quercetin and ginkgolide B against beta-amyloid peptide-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Chem Biol Interact*. 2009;181(1):115–123. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.05.010.
70. Yao Z.X., Han Z., Drieu K., Papadopoulos V. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) inhibits beta-amyloid production by lowering free cholesterol levels. *J Nutr Biochem*. 2004;15(12):749–756. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.06.008.
71. Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets. *Eur J Pharmacol*. 2006;545(1):51–64. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.025.
72. Tsuzuki K., Fukatsu R., Yamaguchi H., Tateno M., Imai K., Fujii N., Yamauchi T. Transthyretin binds amyloid beta peptides, Abeta1-42 and Abeta1-40 to form complex in the autopsied human kidney – possible role of transthyretin for abeta sequestration. *Neurosci Lett*. 2000;281(2–3):171–174. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00834-x.
73. Watanabe C.M., Wolffram S., Ader P., Rimbach G., Packer L., Maguire J.J. et al. The in vivo neuromodulatory effects of the herbal medicine ginkgo biloba. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(12):6577–6580. https://doi.org/10.1073/pnas.111126298.
74. Kaur N., Dhiman M., Perez-Polo J.R., Mantha A.K. Ginkgolide B revamps neuroprotective role of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 and mitochondrial oxidative phosphorylation against Aβ25-35-induced neurotoxicity in human neuroblastoma cells. *J Neurosci Res*. 2015;93(6):938–947. https://doi.org/10.1002/jnr.23565.
75. Rhein V., Giese M., Baysang G., Meier F., Rao S., Schulz K.L. et al. Ginkgo biloba extract ameliorates oxidative phosphorylation performance and rescues abeta-induced failure. *PLoS ONE*. 2010;5(8):e12359. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012359.
76. Wan W.B., Cao L., Liu L.M., Kalionis B., Chen C., Tai X.T. et al. EGb761 Provides a Protective Effect against Aβ1-42 Oligomer-Induced Cell Damage and Blood-Brain Barrier Disruption in an In Vitro bEnd.3 Endothelial Model. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113126. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113126.
77. Zhang L., Li D., Cao F., Xiao W., Zhao L., Ding G., Wang Z.Z. Identification of Human Acetylcholinesterase Inhibitors from the Constituents of EGb761 by Modeling Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2018;21(1):41–49. https://doi.org/10.2174/1386207320666171123201910.
78. Lisiecka J., Androsiuk J., Perkowski R., Sokołowski R., Ciesielska N., Nowak K., Kędziora-Kornatowska K. Effect of Dietary Supplements for Improving Cognitive Functions in the Elderly. *Gerontol Pol*. 2016;24:64–70. Available at: https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/201601_Gerontologia_009.pdf.

79. Ma L., Wang S., Tai F., Yuan G., Wu R., Liu X. et al. Effects of bilobalide on anxiety, spatial learning, memory and levels of hippocampal glucocorticoid receptors in male Kunming mice. *Phytomedicine*. 2012;20(1):89–96. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.09.015.
80. Ou H.C., Lee W.J., Lee I.T., Chiu T.H., Tsai K.L., Lin C.Y., Sheu W.H. Ginkgo biloba extract attenuates oxLDL-induced oxidative functional damages in endothelial cells. *J Appl Physiol. (1885)*. 2009;106(5):1674–1685. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91415.2008.
81. Tisato V., Zauli G., Rimondi E., Gianesini S., Brunelli L., Menegatti E. et al. Inhibitory effect of natural anti-inflammatory compounds on cytokines released by chronic venous disease patient-derived endothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:423407. https://doi.org/10.1155/2013/423407.
82. Krieglstein J., Beck T., Seibert A. Influence of an extract of Ginkgo biloba on cerebral blood flow and metabolism. *Life Sci*. 1986;39(24):2327–2334. https://doi.org/10.1016/0024-3205(86)90663-6.
83. Mehlsen J., Drabaek H., Wiinberg N., Winther K. Effects of a Ginkgo biloba extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2002;22(6):375–378. https://doi.org/10.1046/j.1475-097x.2002.00445.x.
84. Mahady G.B. Ginkgo biloba for the prevention and treatment of cardiovascular disease: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs*. 2002;16(4):21–32. https://doi.org/10.1097/00005082-200207000-00004.
85. Nunez D., Chignard M., Korth R., Le Couedic J.P., Norel X., Spinnewyn B. et al. Specific inhibition of PAF-acether-induced platelet activation by BN 52021 and comparison with the PAF-acether inhibitors kadsurenone and CV 3988. *Eur J Pharmacol*. 1986;123(2):197–205. https://doi.org/10.1016/0014-2999(86)90660-6.
86. Simon M.F., Chap H., Braquet P., Douste-Blazy L. Effect of BN 52021, a specific antagonist of platelet activating factor (PAF-acether), on calcium movements and phosphatidic acid production induced by PAF-acether in human platelets. *Thromb Res*. 1987;45(4):299–309. https://doi.org/10.1016/0049-3848(87)90219-2.
87. Akiba S., Kawauchi T., Oka T., Hashizume T., Sato T. Inhibitory effect of the leaf extract of Ginkgo biloba L. on oxidative stress-induced platelet aggregation. *Biochem Mol Biol Int*. 1998;46(6):1243–128. https://doi.org/10.1080/15216549800204812.
88. Pierre S., Jamme I., Droy-Lefaix M.T., Nouvelot A., Maixent J.M. Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects Na,K-ATPase activity during cerebral ischemia in mice. *Neuroreport*. 1999;10(1):47–51. https://doi.org/10.1097/00001756-199901180-00009.
89. Etienne A., Hecquet F., Clostre F., Defeudis F.V. Comparative effects of an extract of Ginkgo biloba and chlorpromazine on the in vitro osmotic fragility of rat erythrocytes (author's transl). *J Pharmacol*. 1982;13(2):291–298. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6285084.
90. Kubota Y., Tanaka N., Umegaki K., Takenaka H., Mizuno H., Nakamura K. et al. Ginkgo biloba extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level. *Life Sci*. 2001;69(20):2327–2336. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01303-0.

Информация об авторе:

Коберская Надежда Николаевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени В.Н. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; старший научный сотрудник лаборатории нейрогериатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; koberskaya_n_n@mail.ru

Information about the author:

Nadezhda N. Koberskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the V.N. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Neurogeriatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; koberskaya_n_n@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-44-51

Оригинальная статья / Original article

Оценка эффективности когнитивно-моторного тренинга в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами

А.А. Киндарова, https://orcid.org/0000-0002-7375-7560, abdulmuslimova@gmail.com
Д. Фанталис, https://orcid.org/0000-0002-9193-1219, doctor.fant@gmail.com
И.С. Преображенская✉**,** https://orcid.org/0000-0002-9097-898X, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений – одно из актуальных направлений неврологии. Когнитивный тренинг может быть полезен для поддержания умственной активности здоровых пожилых пациентов, в то время как больным с деменцией и умеренными когнитивными расстройствами (УКР) больше подойдут занятия когнитивно-моторным тренингом.

Цель. Оценить эффективность когнитивно-моторного тренинга, разработанного в Сеченовском университете, у пациентов с УКР.

Материалы и методы. В исследование был включен 41 пациент (женщин – 8, мужчин – 33), средний возраст пациентов составил 60,3 ± 8,5 года, средний уровень образования – 14,2 ± 8,7 года, 15 пациентов соответствовали критериям болезни Альцгеймера, 26 – критериям сосудистого когнитивного расстройства. Больным проводилось количественное нейропсихологическое тестирование, оценивался уровень эмоциональных расстройств, а также удовлетворенность качеством жизни, приверженность к терапии. В дальнейшем пациенты были разделены на группу индивидуального и группового когнитивного тренинга. Занятия проходили по стандартной схеме, 30–50 мин в день, в течение 40 дней. Через 3 мес. случайным образом из группы индивидуального тренинга были выбраны 10 пациентов, которые получили дополнительный курс группового когнитивно-моторного тренинга.

Результаты. На фоне когнитивного тренинга через 1,5 мес. у пациентов было отмечено достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств ($p < 0,05$). Наибольшая положительная динамика была отмечена в отношении уровня внимания ($p < 0,05$), памяти (в т. ч. первичных модально-неспецифических мнестических расстройств, $p < 0,05$), логических операций ($p < 0,05$). У включенных в исследование пациентов также было отмечено достоверное уменьшение выраженности депрессии ($p < 0,05$). Достоверная положительная динамика была зафиксирована как у пациентов группы индивидуального КТ, так и у пациентов, получавших групповой КТ ($p < 0,05$). Положительный эффект сохранялся в течение 3 мес. наблюдения. Сравнительный анализ исследуемых пациентов через 6 мес. показал, что пациенты, получившие дополнительные занятия с тренером, сообщали об улучшении самочувствия.

Выводы. Отмечена эффективность когнитивно-моторного тренинга у пациентов с УКР. Полученные результаты позволяют рекомендовать этот вид когнитивно-моторного тренинга для использования в клинической практике неврологов, терапевтов и психиатров как дополнительный эффективный метод терапии когнитивных нарушений.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные расстройства, деменция, когнитивный тренинг, реабилитация, болезнь Альцгеймера, нейрогенез, ангиогенез

Для цитирования: Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Оценка эффективности когнитивно-моторного тренинга в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. *Медицинский совет*. 2022;16(2):44–51. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-44-51.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the cognitive-motor training effectiveness in combination with drug therapy among patients with moderate cognitive disorders: the own research results

Aminat A. Kindarova, https://orcid.org/0000-0002-7375-7560, abdulmuslimova@gmail.com
David Fantalis, https://orcid.org/0000-0002-9193-1219, doctor.fant@gmail.com
Irina S. Preobrazhenskaya✉**,** https://orcid.org/0000-0002-9097-898X, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

© Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С., 2022

Abstract

Introduction. Non-drug methods of therapy for cognitive impairment is one of the topical areas of neurology. Studies have shown that cognitive training may be beneficial for maintaining mental alertness in healthy older adults, while patients with dementia and mild cognitive impairment are more likely to benefit from cognitive-motor training or rehabilitation. It is possible that the severity and type of cognitive disorders, as well as patients' adherence to training, the correct construction of tasks, may affect the effectiveness of non-drug therapy for cognitive disorders.

Aim. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of cognitive-motor training developed at Sechenov University in patients with moderate cognitive impairment (MCI).

Materials and methods. 41 patients were included in the study, including 8 women and 33 men, the average age of patients was 60.3 ± 8.5 years, the average level of education was 14.2 ± 8.7 years, of which 15 patients met the criteria AD, 26 – VCI criteria. Patients underwent quantitative neuropsychological testing, assessment of emotional disorders, and also assessed such indicators as satisfaction with the quality of life, adherence to therapy. Subsequently, the patients were divided into groups of individual and group cognitive training. Classes with patients were held according to the standard scheme, 30–50 minutes a day, for 40 days. After 3 months, 10 patients were randomly selected from the individual training group and received an additional course of group cognitive-motor training.

Results. The study showed that after 1.5 months, patients showed a significant decrease in the severity of cognitive disorders ($p < 0.05$). The greatest positive dynamics was noted in relation to the level of attention ($p < 0.05$), memory (including primary modal-nonspecific mnestic impairment, $p < 0.05$), logical operations ($p < 0.05$). The patients included in the study also showed a significant decrease in the severity of depression ($p < 0.05$). The analysis showed that significant positive dynamics was recorded both in patients of the individual CT group and in patients who received group CT ($p < 0.05$). The positive effect on cognitive functions was maintained during the three months of follow-up. Comparative analysis of study patients after 6 months showed that patients who received additional sessions with a trainer reported an additional improvement in well-being. These differences were statistically significant, despite the small number of patients included in the repeat CT group ($p < 0.05$).

Conclusions. The effectiveness of cognitive-motor training in patients with MCI was noted. The results obtained allow us to recommend this type of cognitive-motor training for use in clinical practice by neurologists, therapists and psychiatrists as an additional effective method for the treatment of cognitive impairment.

Keywords: vascular cognitive disorders, dementia, cognitive training, rehabilitation, Alzheimer's disease, neurogenesis, angiogenesis

For citation: Kindarova A.A., Fantalis D., Preobrazhenskaya I.S. Evaluation of the cognitive-motor training effectiveness in combination with drug therapy among patients with moderate cognitive disorders: the own research results. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):44–51. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-44-51.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность нелекарственных методов терапии когнитивных расстройств обсуждается в последнее время очень активно. Основанием для этого являются исследования последних лет, которые показывают, что когнитивный тренинг может быть основным методом поддержания хорошей умственной активности у здоровых пожилых пациентов. Возможно, регулярную умственную активность следует расценивать как профилактику умеренных когнитивных нарушений (УКР) и деменции [1–5]. Так, в одном из крупных исследований эффективности когнитивного тренинга ACTIVE [6] приняли участие около 5 000 здоровых пожилых пациентов в возрасте от 65 до 94 лет. Критериями исключения были возраст меньше 65 лет, значительное снижение когнитивных функций (оценка ⩽ 22 баллов по краткому тесту психического состояния MMSE), диагноз болезни Альцгеймера (БА), заболевание, проявляющееся снижением функциональной активности, выраженное снижение зрения или слуха. Рандомизированное контролируемое слепое исследование ACTIVE было с использованием 4-группового дизайна, включало одну контрольную группу и три группы с разными типами тренинга: с использованием заданий для улучшения памяти, обучения рассуждениям и анализу информации либо повышению скорости обработки информации. Каждая группа получила 10 сеансов когнитивного тренинга длительностью 60–75 мин в течение 5–6 нед. Через 11 мес. после курса случайным образом было выбрано 60% участников, им был предложен дополнительный тренинг (четыре 75-минутных занятия в течение 2–3 нед.).

Для участия было предложено 5 000 человек. В общей сложности 2 832 человека соответствовали критериям, 905 (18,1%) – не соответствовали критериям и 1 263 (25,3%) – отказались до рандомизации. Тридцать человек были рандомизированы ненадлежащим образом и впоследствии исключены из анализа. Таким образом, аналитическая выборка составила 2 802 участника.

Более чем 8 занятий посетили 89% участников, около 80% пациентов наблюдались в течение не менее двух лет. Проведенный анализ показал, что каждый вид когнитивного тренинга улучшал целевые когнитивные способности по сравнению с исходным уровнем на срок до 2 лет ($P < 0{,}001$ для всех). 87% участников, тренированных на скорость, 74% участников, тренированных на рассуждения, и 26% участников, получивших тренировку памяти, продемонстрировали достоверное улучшение когнитивных функций сразу после периода вмешательства. Дополнительная тренировка улучшила прирост скорости психических процессов ($P < 0{,}001$) и мышления ($P < 0{,}001$). Через два года достоверного влияния проведенных заня-

тий на когнитивные функции и повседневную активность участников отмечено не было.

Также следует упомянуть анализ 22 исследований (с участием примерно почти 30 000 человек), показавший общее снижение риска развития деменции на 46% у лиц, которые были вовлечены в высокий уровень регулярной когнитивной активности. Чем раньше начинался и чаще проводился тренинг, тем большее влияние было отмечено на развитие и прогресс деменции [7].

Анализ возможной эффективности сочетания умственных и двигательных упражнений у здоровых пожилых пациентов не показал каких-либо преимуществ по сравнению только с умственными нагрузками [8–10], однако такой же анализ, выполненный E.G.A. Karssemeijer et al. [11], у пациентов с когнитивными нарушениями и деменцией показал, что у этой группы больных когнитивно-моторный тренинг был достоверно более эффективен. Так, группа комбинированного тренинга показала значительно более высокие баллы по MMSE (разница > 0,8 балла при p = 0,012, r = 0,25). Таким образом, складывается впечатление, что нелекарственные методы терапии должны быть персонифицированы в зависимости от тяжести когнитивных расстройств. Кроме того, тип когнитивного снижения, скорость прогрессии, уровень предшествующей когнитивной активности, вовлеченность пациента в терапию также, скорее всего, могут оказывать некоторое влияние на конечный результат. Это предположение подтверждается, в частности, исследованием C. Giuli et al. [12], в которое были включены пациенты с БА легкой и средней степени тяжести, пациенты с УКР и больные без снижения познавательных функций (всего 321 человек). Пациенты были случайным образом распределены в две группы: экспериментальную и контрольную. Проведенное исследование показало, что наилучший эффект был отмечен у пациентов с БА, что проявлялось как улучшением познавательных функций (оценка по шкале ADAS), так и увеличением общего балла шкалы инструментальной активности в повседневной жизни. У пациентов с УКР наибольшие положительные результаты были отмечены в отношении кратковременной слуховой вербальной памяти. Группа испытуемых без снижения когнитивных функций продемонстрировала достоверное уменьшение субъективных жалоб без изменения объективного состояния.

Неспецифический подход к когнитивным тренировкам, напротив, способен снизить их эффективность. Так, исследование Cochrane Library, опубликованное в 2019 г. [13], было посвящено эффективности когнитивного тренинга у пациентов с деменцией. Тридцать три включенных исследования были опубликованы в период с 1988 по 2018 г. и проводились в 12 странах, большинство из них были незарегистрированными, в параллельных группах, в одном центре, с выборкой от 12 до 653 участников. Вмешательства длились от двух до 104 нед. и включили в общей сложности более 2 000 участников. Когнитивный тренинг был различным: в ряде исследований использовалась когнитивная стимуляция, в других – когнитивный либо когнитивно-моторный тренинг. Некоторые исследования базировались на расширенном индивидуальном подходе (когнитивная реабилитация). Несмотря на то что возможность ошибки из-за разных дизайнов тренинга была учтена, достоверное, но небольшое улучшение было зафиксировано только в отношении вербальной семантической беглости в конце лечения, увеличение беглости речи сохранялось от 3 до 12 мес. после окончания тренинга. В отношении многих других исходов качество доказательств было очень низким, поэтому исследователи не смогли определить, был ли КТ связан с каким-либо значимым улучшением. Эти результаты подтверждаются также и другими исследованиями [14–21].

Цель исследования (проводилось коллективом авторов на базе клиники нервных болезней Сеченовского университета) – оценить эффективность разработанной нами методики когнитивно-моторного тренинга у пациентов с УКР и легкой деменцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов, из них 30 мужчин и 30 женщин. Средний возраст пациентов составил 71,8 ± 6,4 года, средний уровень образования 16,1 ± 3,4 года. Тридцать два пациента соответствовали диагнозу «БА», 28 – сосудистым когнитивным расстройствам (СКР). Пациенты с БА и СКР были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования.

Средняя длительность заболевания у включенных в исследование пациентов составила 5,0 ± 2,1 года, при этом у больных с БА – 5,0 ± 2,0 года, а у пациентов с СКР – 3,2 ± 1,5 года. Отмечалась тенденция к несколько большей продолжительности заболевания у пациентов с БА, однако без статистически достоверных различий.

Когнитивные нарушения, достигающие тяжести деменции, были выявлены у 15 пациентов с БА и у 4 пациентов с СКР. У 15 пациентов с БА и у 26 пациентов с СКР степень когнитивных нарушений соответствовала УКР. Больные с деменцией были сопоставимы с пациентами без деменции по полу, возрасту и уровню образования, однако превосходили последних по длительности заболевания ($p < 0,05$).

Все включенные в исследование пациенты с деменцией получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии (антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы – АХЭС-И). Дозы препаратов базисной симптоматической терапии были стабильны в течение 3 мес. до включения в настоящее исследование и далее не изменялись.

Впоследствии было принято решение сделать исследуемую группу максимально однородной. Пациенты с деменцией были выведены из исследования и дальнейший анализ проводился только на выборке пациентов с УКР. Соответственно, финальную выборку составил 41 пациент (женщин – 8, мужчин – 33), средний возраст пациентов составил 60,3 ± 8,5 года, средний уровень образования 14,2 ± 8,7 года.

Основные характеристики пациентов представлены в *табл. 1*.

● ***Таблица 1.*** Основные характеристики включенных в исследование пациентов
● ***Table 1.*** Key characteristics of patients enrolled in the study

	БА	СКР
Общее число пациентов	15	26
Возраст, лет	65,86 ± 5,15	58,31 ± 4,87
Количество лет образования	14,1 ± 2,9	13,8 ± 3,1
Средняя длительность заболевания, лет	3,4 ± 2,3	4,6 ± 2,6
Тяжесть когнитивных расстройств, общий балл Montreal Cognitive Assessment scale, МОСА-тест	23,6 ± 5,1	24,1 ± 3,9

Пациенты с БА были достоверно старше пациентов с СКР ($p < 0,05$). По количеству лет образования, средней длительности заболевания, а также тяжести когнитивных расстройств на момент включения в исследование пациенты достоверно не различались.

Включенным в исследование пациентам проводились оценка соматического и неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование с использованием количественных шкал, оценка тревоги, депрессии, апатии. Также оценивались такие показатели, как качество жизни пациентов, удовлетворенность когнитивным тренингом (отдельно для пациентов и ухаживающих лиц), приверженность когнитивному тренингу. Выполнение более 90% тренинга расценивалось как оптимальная приверженность, 70–90% – как хорошая, 40–70% – как средняя приверженность, менее 40% – как плохая приверженность.

Нейропсихологическое исследование проводилось с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Assessment Cognitive Rating Scale, МОСА), проб Digit Span. «кулак – ребро – ладонь» (в модификации А.Р. Лурия), тестов «литеральные ассоциации», «категориальные ассоциации», теста слежения (trail making test, TMT) ч. А и В, теста «12 слов» (в модификации Grober – Buschke), теста на зрительную память Benton, теста «символьно-цифровое кодирование».

Для оценки эмоционального фона и особенностей поведения использовались: шкала депрессии Гамильтона (ШДГ), личностная шкала проявлений тревоги (J. Taylor, KING), шкала апатии (S.E. Starkstein, ША), шкала астении (MFI-20), шкала субъективной оценки здоровья (QLS, СШОЗ качества жизни оценивалась для пациента и для его ухаживающего лица). Пациенты с выраженной тревогой и депрессией (≥ 14 баллов по ШКГ, ≥ 20 баллов по GIGN) из исследования исключались.

Далее пациенты случайным образом были распределены в одну из трех групп. Больные первой группы получали индивидуальный когнитивно-моторный тренинг (ИКТ) (20 пациентов, средний возраст 62,4 ±_4,5 года), пациенты второй группы – групповой когнитивно-моторный тренинг (ГКТ) (21 пациент, средний возраст 59,7 ± 8,2 года), пациенты третьей группы – сначала индивидуальный, а затем групповой когнитивно-моторный тренинг (группа «смешанного» тренинга, СКТ) (10 пациентов из группы ИКТ, средний возраст 61,2 ± 5,8 года).

Методические рекомендации были разработаны, исходя из проведенных ранее исследований, согласно которым наиболее целесообразными точками тренинга являются оперативная память, зрительное внимание, пространственное мышление, беглость и гибкость психических процессов, исполнительные функции [17]. Методические рекомендации состояли из 20 блоков, каждый блок включал задания на:

- внимание (найти цифры по порядку, определить заштрихованные фигуры)
- скорость психических процессов (найти выход из лабиринта, работа с цифровыми таблицами)
- память (пересказ текста, запоминание слов и символов)
- пространственные функции (дорисовать абстрактную фигуру до целого образа, математические операции)
- исполнительные функции (символьное кодирование, шифровальные таблицы).

Каждый блок состоял из 12 заданий, которые пациенту рекомендовалось выполнять в течение двух дней по 30–60 мин в день. В конце каждого блока пациент заполнял дневник, в котором отмечал, какие задания понравились ему больше всего, какие вызвали трудности, и те, которые не получилось выполнить. Таким образом, общая продолжительность КТ составила 40 дней. Перед началом самостоятельных занятий врач-исследователь обучал пациента работе с методическими рекомендациями.

Моторная часть тренинга включала ежедневные аэробные нагрузки (прогулка в течение не менее 30 мин и не менее 6 000 шагов), а также упражнения на тонкую моторику, которые также рекомендовалось делать ежедневно.

Пациенты группы ГКТ после периода обучения занимались в группе вместе с другими пациентами. Больные, составившие группу СКТ, занимались дома в течение 40 дней, затем, через 4 мес. от включения в исследование, в группе вместе с другими пациентами. Длительность групповых занятий составила 1 мес. Частота и длительность индивидуальных и групповых занятий были сопоставимы.

Через 1, 5, 3 и 6 мес. после включения в исследование пациентам проводилось количественное нейропсихологическое исследование, а также оценка выраженности тревоги, депрессии, апатии, качества жизни. Оценивались приверженность пациентов к когнитивно-моторному тренингу, влияние приверженности на результаты тренинга, а также влияние выраженности когнитивных, поведенческих, эмоциональных расстройств у пациентов на приверженность к тренингу.

Для статистического анализа данных использовалась программа Microsoft Excel 2007, пакет статистических программ IBM SPSS Statistics Version 20. Анализ нормальности распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при $p < 0,05$ распределение принималось отличным от нормального, описывалось с помощью медианы, квартиля 1 и квартиля 2, в обратном случае с помощью среднего значения и его стандартного отклонения). Для сравнения результатов тестов с количественными

● ***Таблица 2.*** Динамика показателей когнитивных нарушений у включенных в исследование пациентов (M ± среднее квадратичное отклонение) (длительность наблюдения 6 мес.)
● ***Table 2.*** Changes in indicators of cognitive impairment in patients enrolled in the study (M ± mean square deviation) (a six-month follow-up period)

Характеристики	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
MOCA, общий балл	25,4 ± 1,9	26,4 ± 1,5*	26,5 ± 1,2**	26,34 ± 1,1; 26***
Тест 12 слов, непосредственное воспроизведение, (НВ)	9,9 ± 1,7	10,7 ± 1,0*	11,1 ± 1,0**	10,9 ± 0,9***
Тест 12 слов, отсроченное воспроизведение, (ОВ)	6,7 ± 1,7	8,4 ± 1,5*	8,1 ± 1,5**	8,3 ± 1,6***
Тест Бентона, количество ошибок	4,22 ± 1,13	3,29 ± 1,08*	4,17 ± 1,24	4,20 ± 1,3
TMT A	59,78 ± 19,53	54,17 ± 14,07	59,87 ± 15,8	60,3 ± 10,1
TMT B	150,15 ± 59,89	123,34 ± 42,29*	130,98 ± 40,04**	131,1 ± 40,3***
Digit Span.	11,54 ± 1,67	12,24 ± 1,37*	11,78 ± 1,39	11,80 ± 1,6
Шкала субъективной оценки здоровья, ШСОЗ	68,3 ± 11,2	77,1 ± 7,8*	80,1 ± 6,5**	80,1 ± 6,7***
Госпитальная шкала депрессии, ГШД, общий балл	7,9 ± 3,74	6,8 ± 3,2*	6,4 ± 2,68**	6,5 ± 2,67***

*p < 0,05 сравнение визита 1 и визита 2; **p < 0,05 – сравнение визита 1 и визита 3; ***p < 0,05 – сравнение визита 1 и визита 4.

результатами для одних и тех же пациентов использовался непараметрический Т-критерий Уилкоксона (при p < 0,05 принималась гипотеза о наличии различий между полученными результатами на проведенных этапах исследования). Для результатов тестов с дихотомическими ответами для связанных групп (одна и та же группа на различных этапах исследования) для выявления различий между распределениями ответов на различных этапах исследования использовался критерий МакНемара (при p < 0,05 принималась гипотеза о наличии различий между полученными результатами на проведенных этапах исследования).

Исследование наличия корреляционной связи между расчетными результатами тестов в зависимости от пола и возраста пациентов проводилось методом непараметрического распределения (метод Спирмена) для количественных переменных. При значении |r| ⩽ 0,25 связь между исследуемыми параметрами считалась слабой, при 0,25 < |r| < 0,75 связь расценивалась как умеренная, а при |r| ⩾ 0,75 корреляционная связь считалась сильной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты проведенного нами исследования представлены в *табл. 2*.

Проведенное исследование показало, что на фоне когнитивного тренинга через 1,5 мес. у пациентов отмечается достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств (общий балл MOCA, p < 0,05). Снижение выраженности когнитивных нарушений отмечалось как у пациентов с БА, так и у пациентов с СКР. Не было получено достоверных различий динамики когнитивных нарушений в зависимости от диагнозов пациентов, длительности заболевания либо изначальной тяжести когнитивных расстройств.

Проведенный анализ показал, что достоверная положительная динамика была зафиксирована как у пациентов группы индивидуального КТ, так и у пациентов, получавших групповой КТ (p < 0,05, общий балл MOCA, сравнение визитов 1 и 2). Сравнительный анализ динамики когнитивных нарушений у пациентов исследуемых групп не показал явных преимуществ индивидуального или группового КТ: статистически достоверных различий выраженности когнитивных расстройств через 1,5 мес. лечения получено не было.

Положительный эффект в отношении когнитивных функций сохранялся в течение 3 мес. наблюдения, когнитивные нарушения были достоверно менее выражены через 3 мес. как у пациентов с БА, так и у пациентов с СКР, как в группе индивидуального, так и в группе коллективного КТ (p < 0,05). Следует отметить, что статистически достоверных отличий общей выраженности когнитивных нарушений (средний балл MOCA) у пациентов исследуемых групп при сравнении показателей через 1,5 и 3 мес. от включения в исследование получено не было. Таким образом, положительного эффекта терапии удалось достичь в первые 1,5 мес. занятий, и далее, несмотря на период отдыха, выраженность когнитивных нарушений не нарастала.

Анализ отдельных когнитивных симптомов и их динамики показал, что наибольшая положительная динамика отмечена в отношении уровня внимания (НВ, Digit Span., p < 0,05), памяти (в т. ч. первичные модально-неспецифические мнестические расстройства, ОВ тест «12 слов», количество ошибок, тест Бентона, p < 0,05), логических операций (TMT B, p < 0,05). Максимальный уровень внимания и зрительной памяти был отмечен через 1,5 мес. лечения. Сравнительный анализ этих показателей через 3 мес. выявил отсутствие статистически достоверных различий по сравнению с начальным уровнем. Вместе с тем улучшение качества и скорости исполнительных функций, а также полученный через 1,5 мес. лечения положительный эффект в отношении мнестических расстройств был стойким и сохранялся в течение всего времени наблюдения (сравнение визитов 1 и 3, p < 0,05).

Проведенный анализ динамики отдельных когнитивных симптомов у пациентов групп индивидуального и коллективного КТ не показал достоверных различий.

Оценка удовлетворения состоянием собственного здоровья показала, что пациенты довольны результатом, полученным в процессе когнитивного тренинга. Субъективная оценка состояния здоровья была достоверно выше как через 1,5, так и через 3 мес. наблюдения по сравнению с базовой оценкой. Не было получено достоверных отличий в отношении субъективной оценки состояния здоровья между пациентами групп индивидуального и коллективного КТ.

Проведенное нами исследование показало, что на фоне когнитивно-моторного тренинга отмечается достоверное уменьшение выраженности депрессии (средний балл госпитальной шкалы депрессии, ГШД, $p < 0,05$). Указанные различия достигали степени статистической достоверности через 1,5 мес. от включения в исследование (визит 2) и сохранялись на всем протяжении наблюдения пациентов как в группе индивидуального, так и в группе коллективного КТ (сравнение визитов 1 и 3, $p < 0,05$). Достоверных различий в отношении динамики эмоциональных симптомов у пациентов исследуемых групп получено не было.

Анализ состояния пациентов через 6 мес. показал, что выраженность когнитивных нарушений и эмоциональных расстройств в целом была сопоставима с таковыми на визите 3 (через 3 мес.). Сравнительный анализ результатов групп индивидуального и группового когнитивного тренинга с результатами пациентов, получивших дополнительные занятия (группа СКТ), не показал достоверной дальнейшей динамики когнитивных расстройств у пациентов группы СКТ, однако выявил достоверные отличия в отношении субъективной оценки здоровья. Так, пациенты, получившие только групповой или только индивидуальный КТ, демонстрировали достоверное субъективное улучшение состояния (ШСОЗ на визите 4 – 79,4 ± 4,3 балла), но пациенты, получившие дополнительные занятия с тренером, сообщали об улучшении самочувствия (ШСОЗ на визите 4 – 81,2 ± 3,5 балла). Эти различия носили характер статистической достоверности, несмотря на небольшое количество пациентов, включенных в группу СКТ ($p < 0,05$).

Анализ приверженности пациентов показал, что 7 включенных в исследование больных выполнили 100% предложенных заданий, 14 пациентов – 91,5%, 10 – 75%, 8 – 66,6%, 2 – 50% заданий. Средняя оценка приверженности составила 83,3 ± 5,6%, что соответствует оптимальной приверженности. Наиболее сложными для выполнения заданиями были пересказ текста, задания на скорость психических процессов (назвать как можно больше слов за минуту, найти выход из лабиринта), пространственное мышление (дорисовать картину из предложенных элементов), а также упражнения на тонкую моторику и координацию. Следует также отметить, что сложность заданий в основном не заставляла пациентов отказываться от их выполнения, и со временем эти задания получалось делать быстрее и лучше, а пациенты делились с исследователем ощущениями от своих возможностей: «оказывается, я просто не гулял», «оказывается, я могу решать математические примеры», «оказалось, что я мало читаю» и т. д.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что разработанные нами методические рекомендации эффективны в качестве КТ у пациентов с УКР вследствие нейродегенеративной и сосудистой патологии головного мозга. Наибольшего положительного эффекта удалось достичь в отношении таких когнитивных симптомов, как внимание, исполнительные функции, нарушения памяти (в т. ч. первичные модально-неспецифические мнестические расстройства), достигнув статистической достоверности через 1,5 мес. терапии. Этот эффект сохранялся и далее, в течение трех месяцев наблюдения. Следует отметить, что положительный эффект также был достигнут в отношении зрительного внимания (тест Бентона) и пространственного мышления (Digit Span., символьно-цифровое кодирование), однако он был нестойким и через 3 мес. показатели пациентов не достигали статистически достоверных различий по сравнению с базовыми параметрами. В некоторой степени полученные нами данные расходятся с результатами других клинических исследований, показавших, что основным результатом когнитивного тренинга является увеличение уровня внимания и скорости психических процессов [22]. Однако наиболее вероятно, что расхождение результатов является следствием разной наполненности когнитивного тренинга, которая прямо определяет его эффективность. Так, некоторые исследователи упоминают «эффект переноса», когда в результате умственных упражнений, направленных на ту или иную когнитивную функцию, у человека улучшается именно эта когнитивная функция [23]. Предположительно, эффект переноса является прямым отражением феномена нейропластичности и создания нейрональных сетей. Таким образом, методика когнитивного тренинга должна содержать конкретные задания, направленные на улучшение конкретных когнитивных функций и учитывать особенности тяжести состояния пациентов и характер их когнитивных нарушений. Сходные выводы приводят и другие исследователи [24–26]. Согласно некоторым данным, стоит также учитывать и возраст тех, кто будет выполнять когнитивный тренинг. Так, G. Sala et al. [27], проведя метаанализ второго порядка, показали, что, в то время как дети обучаются новому навыку при когнитивном тренинге достаточно быстро и удерживают его на длительное время, взрослым и тем более пожилым людям требуется значительно больше времени, чтобы сформировать новый эффективный (т. е. воспроизводимый далее и устойчивый) когнитивный навык. Исходя из результатов этого исследования, когнитивный тренинг для людей старшего возраста изначально должен быть более длительным, с частыми повторами выполняемых заданий.

Проведенное нами исследование показало, что длительность когнитивного тренинга прямо связана с ощущением субъективного благополучия и качества жизни. Согласно ряду исследований, ощущение субъективного благополучия является значимым, независимым фактором для сохранения когнитивных функций в пожилом возрасте. Так, спокойствие, оптимизм, наполненность дня

событиями, уверенный взгляд в будущее были теми факторами, которые V. Bureš et al. [28] связывали с наилучшими результатами когнитивного тренинга и обучения у пожилых. Эта взаимосвязь понятна, учитывая, что запоминание, обработка информации и прочие познавательные функции реализуются в социуме, а также напрямую зависят от мотивации, напряженности уровня внимания, качества уровня бодрствования и т. д. Разнообразие заданий и элемент игры в когнитивном тренинге также будут играть положительную роль, что подтверждено значительным числом проведенных исследований [29–31].

Таким образом, доказанное влияние разработанного нами когнитивно-моторного тренинга на основные этапы познавательного процесса свидетельствует о правильной наполненности этой методики и целесообразности ее внедрения в лечебный процесс у пациентов с когнитивными расстройствами. Следует также отметить, что возможность применения этой методики у пациентов с деменцией, равно как и у здоровых пожилых пациентов, нуждается в дальнейшем уточнении, учитывая малое число пациентов с деменцией, изначально включенных в исследование, и отсутствие данных о динамике познавательных функций в результате применения разработанных нами методических рекомендаций у здоровых пожилых пациентов.

Проведенное исследование показало удовлетворенность пациентов полученным КТ, а также уменьшение выраженности эмоциональных расстройств. Следует учитывать, что включенные в исследование пациенты изначально не имели выраженных симптомов депрессии. Таким образом, положительная динамика когнитивных функций не может быть объяснена только лишь регрессом симптомов депрессии.

Сравнительный анализ ИКТ и ГКТ не показал достоверных преимуществ какого-либо из вариантов лечения. Поскольку ИКТ значительно легче выполнить, мы склоняемся к мнению, что этот тип когнитивного тренинга является предпочтительным. Однако при наличии условий для проведения ГКТ в медицинском учреждении это также возможно. Следует отметить, что у пациентов групп ИКТ и ГКТ когнитивный тренинг проводился единообразно, с использованием одних и тех же методических рекомендаций и одной и той же программы. Таким образом, невозможно сказать, насколько будут различаться результаты ИКТ и ГКТ при разных заданиях, выполняемых пациентами.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало эффективность разработанного нами когнитивно-моторного тренинга в терапии пациентов с УКР как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза.

Поступила / Received 19.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2022
Принята в печать / Accepted 21.02.2022

Список литературы / References

1. Akbaraly T.N., Portet F., Fustinoni S., Dartigues J.F., Artero S., Rouaud O. et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly results from the Three-City Study. *Neurology*. 2009;73(11):854–861. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b7849b.
2. Bahar-Fuchs A., Webb S., Bartsch L., Clare L., Rebok G., Cherbuin N., Anstey K.J. Tailored and adaptive computerized cognitive training in older adults at risk for dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(3):889–911. https://doi.org/10.3233/JAD-170404.
3. Bahar-Fuchs A., Martyr A., Goh A., Sabates J., Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD013069. https://doi.org/10.1192/bja.2019.74.
4. Tucker A.M., Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(4):354–360. https://doi.org/10.2174/156720511795745320.
5. Soldan A., Pettigrew C., Cai Q., Wang J., Wang M.C., Moghekar A. et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;60:164–172. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002.
6. Ball K., Berch D.B., Helmers K.F., Jobe J.B., Leveck M.D., Marsiske M. et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(18):2271–2281. https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2271.
7. Valenzuela M., Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(3):179–187. https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181953b57.
8. Kalbe E., Roheger M., Paluszak K., Meyer J., Becker J., Fink G.R. et al. Effects of a Cognitive Training with and Without Additional Physical Activity in Healthy Older Adults: A Follow-Up 1 Year After a Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:407. https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00407.
9. Rodakowski J., Saghafi E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early-stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015;43–44:38–53. https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003.
10. Zokaei N., Mac Kellar C., Cepukaityte G., Patai E.Z., Nobre A.C. Cognitive training in the elderly: bottlenecks and new avenues. *J Cogn Neurosci*. 2017;29(9):1473–1482. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01080.
11. Karssemeijer E.G.A., Aaronson J.A., Bossers W.J., Smits T., Olde-Rikkert M.G.M, Kessels R.P.C. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;40:75–83. https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003.
12. Giuli C., Papa R., Lattanzio F., Postacchini D. The Effects of Cognitive Training for Elderly: Results from My Mind Project. *Rejuvenation Res*. 2016;19(6):485–494. https://doi.org/10.1089/rej.2015.1791.
13. Gates N.J., Vernooij R.W.M., Di Nisio M., Karim S., March E., Martínez G., Rutjes A.W.S. Computerized cognitive training for preventing dementia in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD012279. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012279.pub2.
14. Da Cruz T.J., Sá S.P., Lindolpho M.D.C., Caldas C.P. Cognitive stimulation for older people with Alzheimer's disease performed by the caregiver. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(3):450–456. https://doi.org/10.1590/0034-7167.2015680319i.
15. García-Casal J.A., Loizeau A., Csipke E., Franco-Martín M., Perea-Bartolomé M.V., Orrell M. Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. *Aging Ment Health*. 2016;21(5):454–467. https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1132677.
16. Green C.S., Newcombe N.S. Cognitive Training: How Evidence, Controversies, and Challenges Inform Education Policy. *Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences*. 2020;7(1):80–86. https://doi.org/10.1177/2372732219870202.
17. Hill N.T.M., Mowszowski L., Naismith S.L., Chadwick V.L., Valenzuela M., Lampit A. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2017;174(4):329–340. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030360.
18. Levin O., Netz Y., Ziv G. The beneficial effects of different types of exercise interventions on motor and cognitive functions in older age: a systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2017;14:20. https://doi.org/10.1186/s11556-017-0189-z.
19. Forsman A.K., Nordmyr J., Wahlbeck K. Psychosocial interventions for the promotion of mental health and the prevention of depression among

older adults. *Health Promot Int.* 2011;26(1 Suppl.):i85–i107. https://doi.org/10.1093/heapro/dar074.
20. Palmer K., Wang H.X., Bäckman L., Winblad B., Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry.* 2002;159(3): 436–442. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.436.
21. Woods B., Aguirre E., Spector A., Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD005562. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub2.
22. Sun Q., Xu S., Guo S., You Y., Xia R., Liu J. Effects of Combined Physical Activity and Cognitive Training on Cognitive Function in Older Adults with Subjective Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2021;2021:1–14. https://doi.org/10.1155/2021/8882961.
23. Smid C., Karbach J., Steinbeis N. Toward a Science of Effective Cognitive Training. *Current Directions in Psychological Science.* 2020;29(6):531–537. https://doi.org/10.1177%2F0963721420951599.
24. Hampshire A., Sandrone S., Hellyer P.J. A Large-Scale, Cross-Sectional Investigation into the Efficacy of Brain Training. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:221. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00221.
25. Roy L.F, Kessels P.S., Maes J.H.R. The effect of cognitive training in older adults: be aware of CRUNCH. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2020;27(6):949–962. https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1708251.
26. Belling P.R., Ward P. Time to Start Training: A Review of Cognitive Research in Sport and Bridging the Gap from Academia to the Field. *Procedia Manufacturing.* 2015;3:1219–1224. https://doi.org/10.1016/j.promfg.2015.07.202.
27. Sala G., Aksayli N.D., Tatlidil K.S., Tatsumi T., Gondo Y., Gobet F. Near and Far Transfer in Cognitive Training: A Second-Order Meta-Analysis. Collabra: Psychology. 2019;5(1):18. https://doi.org/10.1525/collabra.203.
28. Bureš V., Čech P., Mikulecká J., Ponce D., Kuca K. The effect of cognitive training on the subjective perception of well-being in older adults. *PeerJ.* 2016;4:e2785. https://doi.org/10.7717/peerj.2785.
29. Lee T.-S., Goh S.J.A., Quek S.Y., Phillips R., Guan C., Cheung Y.B. et al. A Brain-Computer Interface Based Cognitive Training System for Healthy Elderly: A Randomized Control Pilot Study for Usability and Preliminary Efficacy. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e79419. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079419.
30. Kang J.M., Kim N., Lee S.Y., Woo S.K., Park G., Yeon B.K. et al. Effect of Cognitive Training in Fully Immersive Virtual Reality on Visuospatial Function and Frontal-Occipital Functional Connectivity in Predementia: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2021;23(5):e24526. https://doi.org/10.2196/24526.
31. Willis S.L., Tennstedt S.L., Marsiske M., et al. Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults. JAMA. 2006;296(23):2805–2814. https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2805.

Информация об авторах:

Киндарова Аминат Аюбовна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; abdulmuslimova@gmail.com

Фанталис Давид, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; doctor.fant@gmail.com

Преображенская Ирина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Aminat A. Kindarova, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; abdulmuslimova@gmail.com

David Fantalis, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctor.fant@gmail.com

Irina S. Preobrazhenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-52-62

Клинический случай / Clinical case

Дифференциальный диагноз и лечение боли в шее

Ю.Н. Максимов, https://orcid.org/0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru
Д.Х. Хайбуллина✉**,** https://orcid.org/0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru
Д.М. Мансуров, https://orcid.org/0000-0001-7296-4173, kanemur@gmail.com
Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме
Боль в шее широко распространена в популяции и достигает 60%. Женщины в возрастной группе до 60 лет болеют чаще мужчин. Острая боль характерна для лиц молодого возраста, хроническая – для пациентов старшей возрастной группы. Боль в шее может носить неспецифический, невральный или смешанный характер, что зависит от вовлечения в патологический процесс различных анатомических структур. На неспецифическую (ноцицептивную, скелетно-мышечную) боль приходится около 80–90% всех случаев. Клиническая картина также может включать ограничение объема движения в шейном отделе позвоночника, изменение тонуса мышц в данном регионе. При поражении шейных спинномозговых корешков присоединяется невральная симптоматика, которая наблюдается в 11,9–43% случаев. Ключом к постановке правильного диагноза являются глубокое изучение жалоб, анамнеза, тщательное проведение физикального исследования. Параклинические методы исследования играют в постановке диагноза второстепенную роль, назначаются только в случае, когда их результаты могут повлиять на формулировку диагноза и дальнейшее лечение. Необходимость дифференциальной диагностики между неспецифической и невропатической болью возникает при наличии жалоб и клинических проявлений, характерных для обоих вариантов. Стандартные схемы медикаментозной терапии неспецифической и невропатической боли имеют определенные отличия, при этом не зависят от локализации процесса и вовлечения в него тех или иных структур. В обоих случаях главными терапевтическими задачами остаются проведение эффективного обезболивания и воздействие на воспалительный процесс. С ними наиболее полно справляются нестероидные противовоспалительные препараты. Оригинальные препараты диклофенака обладают выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, высоким профилем безопасности, что в совокупности с многообразием лекарственных форм делает его привлекательным для лечения различных вариантов боли в шее. Применение локальных форм диклофенака для непосредственного воздействия на патологически измененные структуры значительно повышает эффективность проводимого лечения. В приведенных клинических случаях рассматриваются два варианта боли в шее, которые имеют похожую симптоматику, являясь при этом различными формами патологии.

Ключевые слова: цервикобрахиалгия, миофасциальный болевой синдром, грыжа межпозвонкового диска, радикулопатия, дисплазия соединительной ткани, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак, топическая форма диклофенака

Для цитирования: Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Мансуров Д.М. Дифференциальный диагноз и лечение боли в шее. *Медицинский совет*. 2022;16(2):52–62. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-52-62.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis and treatment of neck pain

Yuriy N. Maksimov, https://orcid.org/0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru
Dina Kh. Khaibullina✉**,** https://orcid.org/0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru
Daniyar M. Mansurov, https://orcid.org/0000-0001-7296-4173, kanemur@gmail.com
Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Summary
Neck pain is widespread in the population and reaches 60%. Women in the age group under 60 are more likely to be affected than men. Acute pain is typical for young people, chronic – for patients of the older age group. Neck pain can be nonspecific, neural or mixed, depending on the involvement of various anatomical structures in the pathological process.
Nonspecific (nociceptive, musculoskeletal) pain accounts for about 80–90% of all cases. The clinical picture may also include limited range of motion in the cervical spine (CS), changes in muscle tone in the region. With damage to the cervical spinal roots, neural symptoms join, which is observed in 11.9–43% of cases.
The key to making the correct diagnosis is a deep study of complaints, anamnesis, and a thorough physical examination. Paraclinical research methods play a secondary role in the diagnosis, they are prescribed only if their results can affect the formulation of the diagnosis and further treatment. The need for differential diagnosis between nonspecific and neuropathic pain arises in the presence of complaints and clinical manifestations characteristic of both options. Standard schemes of drug therapy for nonspecific and neuropathic pain have certain differences, while they do not depend on the localization of the process and the involvement of certain structures in the process. In both cases, the main therapeutic tasks are to provide effective pain relief and influence on the inflammatory process. With these tasks, NSAIDs are most fully coping. The original diclofenac has a pro-

© Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Мансуров Д.М., 2022

nounced analgesic and anti-inflammatory effect with a high safety profile, which, together with a variety of dosage forms, makes it attractive for the treatment of various types of neck pain. An additional local effect on pathologically altered structures by the topical diclofenac forms significantly increases the effectiveness of the treatment. In the above clinical cases, two variants of neck pain are considered, which have similar symptoms, while being different forms of pathology.

Keywords: cervicobrachialgia, myofascial pain syndrome, herniated disc, radiculopathy, connective tissue dysplasia, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac, topical form of diclofenac

For citation: Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Mansurov D.M. Differential diagnosis and treatment of neck pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):52–62. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-52-62.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в шее широко распространена в популяции и достигает 60% (Рабочая группа по изучению боли в шее – Task Force on Neck Pain) [1, 2]. Женщины в возрастной группе до 60 лет болеют чаще мужчин [3–6]. Острая боль (продолжительностью до 12 нед.) более характерна для лиц молодого возраста. В старшей возрастной группе преобладает хроническая боль длительностью более 12 нед. [7–10], которая в Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11) выделена в рубрику MG30.3 «Хроническая вторичная мышечно-скелетная боль» [11]. В зависимости от того, какие анатомические структуры шеи оказываются вовлеченными в патологический процесс, боль может носить неспецифический, невропатический или смешанный характер.

НОЦИЦЕПТИВНАЯ БОЛЬ

Неспецифическая (ноцицептивная, скелетно-мышечная) боль занимает лидирующую позицию с большим опережением. На нее приходится около 80–90% всех случаев [12, 13]. Такой вариант боли в шее может как носить локальный характер, так и сопровождаться иррадиацией. При иррадиации в регион головы, что чаще наблюдается при локализации процесса в верхнешейном отделе позвоночника, болевой синдром носит название «цервикогенная головная боль», или «цервикокраниалгия» [14, 15]. При вовлечении позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) нижне-шейного отдела позвоночника иррадиация может наблюдаться в область надплечий и верхних конечностей, что определяется термином «цервикобрахиалгия» или «цервикобрахиальный синдром».

На сегодняшний день в соответствии с МКБ-10 статистическая классификация боли в шее осуществляется по следующим кодам:

- M50.0 – Поражение межпозвоночного диска шейного отдела с миелопатией (G99.2*);
- M50.1 – Поражение межпозвоночного диска шейного отдела с радикулопатией;
- M50.2 – Смещение межпозвоночного диска шейного отдела другого типа;
- M50.3 – Другая дегенерация межпозвоночного диска шейного отдела;
- M50.4 – Другие поражения межпозвоночного диска шейного отдела;
- M50.5 – Поражение межпозвоночного диска шейного отдела неуточненное;
- M53.1 – Шейно-плечевой синдром;
- M54.1 – Радикулопатия;
- M54.2 – Цервикалгия.

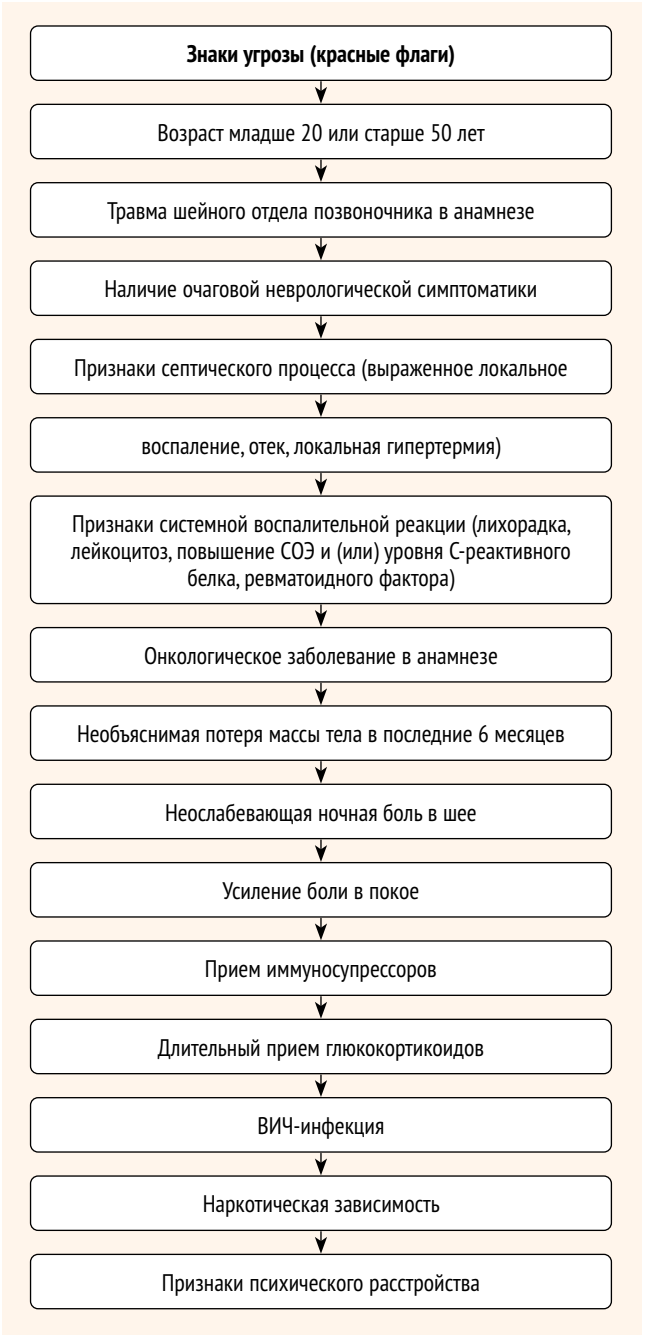
Однако в связи с внедрением МКБ-11 на территории Российской Федерации в период 2022–2024 гг. кодировка боли в области шеи будет изменена[1].

Клиническая картина, помимо боли, может включать ограничение объема определенных видов движения в шейном отделе позвоночника (ШОП), изменение тонуса мышц в данном регионе. При вовлечении в патологический процесс шейных спинномозговых корешков присоединяется невральная симптоматика, которая проявляется двигательными, чувствительными и рефлекторными расстройствами, что наблюдается в 11,9–43% случаев [16–18]. Боль в шее может носить также специфический характер, что характерно для травматических повреждений, онкологических, ревматологических, инфекционных заболеваний. Несмотря на то что в структуре болевых синдромов на долю специфической боли приходится не более 1–2% [12, 13], диагностический поиск начинается с исключения именно такого вида боли. С этой целью используется широко применяемая система так называемых красных флагов (*рис. 1*), представляющая собой анамнестические или клинические признаки высокой вероятности наличия у пациента серьезного или угрожающего жизни заболевания.

При выявлении хотя бы одного красного флага необходимо проведение безотлагательного обследования с последующей консультацией специалиста соответствующего профиля. При отсутствии знаков угрозы боль в шее рассматривается как неспецифическая, не требует проведения дополнительного обследования, а терапия осуществляется в соответствии с рекомендациями по лечению скелетно-мышечной боли [19]. Важно проинформировать пациента о доброкачественном характере заболевания, неизбежном выздоровлении, что снижает риски катастрофизации боли и хронизации процесса. Также пациенту необходимо объяснить, что полное восстановление функ-

[1] Распоряжение Правительства РФ от 15.10.2021 г. № 2900-р «Об утверждении Плана мероприятий по внедрению Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) на территории РФ на 2021–2024 годы». Режим доступа: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202110190004.

● ***Рисунок 1.*** Знаки угрозы (красные флаги), указывающие на потенциально опасную патологию
● ***Figure 1.*** Threat signs (red flags) indicating potentially dangerous pathology



ции движения в шее возможно только при его активном участии, что достигается обязательными ежедневными занятиями лечебной гимнастикой, которая будет включена в процесс лечения по завершении этапа обострения и должна выполняться длительное время.

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

В клинической практике чаще приходится проводить дифференциальную диагностику неспецифической и невропатической боли, а также дифференцировать неспецифическую скелетно-мышечную боль в зависимости от пораженной анатомической структуры. Наиболее важными в диагностическом плане являются данные, полученные при физикальном исследовании пациента [16]. С целью выявления невропатического характера боли используется опросник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions), состоящий из 10 пунктов, 7 из которых представляют собой вопросы, а 3 – результаты объективного осмотра. Предусмотрено только два варианта ответов – да и нет. Если количество положительных ответов равно или превышает 4, велика вероятность невропатического характера боли. Также используются шкалы NSS (Neurological Symptoms Score – оценка неврологических симптомов) и невропатической симптоматики TSS (Total Symptom Score – общая оценка симптомов невропатии) [16, 20]. Из параклинических методов с целью верификации наличия невропатических изменений широко применяется стимуляционная и игольчатая электромиография (ЭМГ) [21, 22]. Необходимо подчеркнуть, что такие методы визуализации, как магнитно-резонансная (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), указывают на наличие морфологических изменений в исследуемой области (например, дискорадикулярного конфликта), не отвечая при этом на вопрос о характере имеющегося у пациента болевого синдрома. Поэтому использование данных методов в качестве единственного подтверждения невропатического характера боли без учета результатов клинического и нейрофизиологического исследований является некорректным. При вовлечении в патологический процесс шейных спинномозговых корешков развивается специфическая клиническая картина, характеризующаяся, помимо локальной боли в шее, иррадиацией и невральными изменениями в зоне соответствующего дерматома, склеротома и миотома. Чаще поражаются нижне-шейные спинномозговые корешки. Типичные клинические проявления шейной радикулопатии в зависимости от уровня поражения представлены в *табл. 1*.

Для дифференциальной диагностики характера болевого синдрома в области шеи используются специальные тесты. Наиболее распространенные и информативные из них представлены в *табл. 2*.

От определения характера боли в шее зависят успешность и эффективность дальнейшего лечения, так как терапия неспецифической и невропатической боли осуществляется по различным схемам [16, 19], при этом обе схемы имеют общие составляющие, в частности такие немедикаментозные методы, как когнитивно-поведенческая терапия и лечебная гимнастика [23–27]. Невзирая на то что медикаментозная терапия неспецифической скелетно-мышечной боли предполагает применение однотипной схемы лечения вне зависимости от локализации процесса, выявление пораженной анатомической структуры имеет важное значение для проведения локального воздействия (локальное инъекционное введение лекарственных средств в область очага поражения, применение топических форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), физиотерапия, мануальная терапия, рефлексотерапия, массаж и т. д.) [15, 28–33].

Ниже для обсуждения предлагаются два клинических случая, иллюстрирующих различные варианты боли в шее.

● ***Таблица 1.*** Симптомы поражения шейных корешков
● ***Table 1.*** Symptoms of cervical radiculopathy

Корешок	Позвоночно-двигательный сегмент	Дерматом	Изменение рефлекса
C5	CIV–CV	Боковая поверхность плеча	С двуглавой мышцы плеча
C6	CV–CVI	Большой палец, часть указательного пальца	С двуглавой мышцы плеча, карпорадиальный
C7	CVI–CVII	Указательный и средний пальцы, часть безымянного пальца	С трехглавой мышцы плеча
C8	CVII–ThI	Мизинец, часть безымянного пальца	С трехглавой мышцы плеча

● ***Таблица 2.*** Тесты для выявления характера боли в шее
● ***Table 2.*** Tests to identify the nature of neck pain

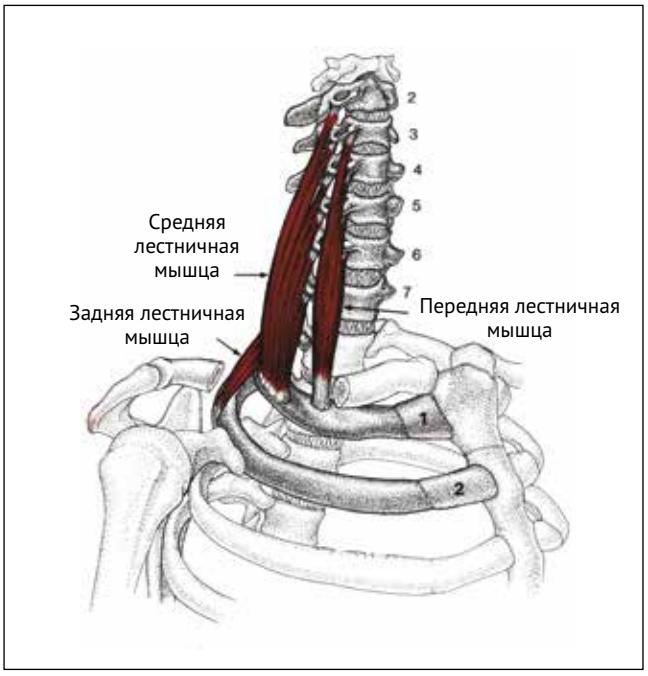
Тест	Техника выполнения	Интерпретация
Вальсальвы	Пациент, плотно обхватив губами большой палец кисти, пытается вытолкнуть его изо рта форсированным выдохом	Возрастание ликворного давления в спинномозговом канале при его сужении патологическими изменениями вызывает усиление болевого синдрома
Перкуссионный	Проводится перкуссия остистых отростков шейного отдела позвоночника в положении пациента сидя с согнутой шеей	Локальная боль в области перкуссии и иррадиация по соответствующему корешку указывают на наличие компримирующего фактора в межпозвонковом отверстии
Компрессии межпозвонковых отверстий	Врач проводит осевую компрессию на голову пациента, сидящего с выпрямленной шеей	При патологии межпозвонковых дисков, сужении межпозвонковых отверстий и компрессии корешка возникает или усиливается невральная симптоматика. При патологических изменениях межпозвонковых суставов или связок появляется диффузная боль
Спурлинга	Пациент в положении сидя разгибает и ротирует шею в сторону боли, после чего врач оказывает на его голову вертикальную компрессию	Появление или усиление боли в верхней конечности на заинтересованной стороне указывает на шейную радикулопатию
Максимальной компрессии межпозвонковых отверстий	Пациент выполняет поворот головы в сторону с одновременным разгибанием шеи	При патологии межпозвонковых суставов наблюдается локальное усиление боли, а о компрессии корешка свидетельствует усиление иррадиации
Компрессионный Джексона	Врач, находясь за спиной сидящего пациента, проводит пассивный боковой наклон его головы и шеи в сторону, оказывая вертикальную компрессию на голову пациента в положении максимального наклона	Появление локальной боли на противоположной от наклона стороне шеи свидетельствует об укорочении мышц боковой поверхности шеи, а возникновение или усиление невральной симптоматики на стороне наклона указывает на сужение межпозвонковых отверстий
Дистракции шейного отдела позвоночника	Врач проводит осевую тракцию шейного отдела позвоночника сидящего пациента	Усиление боли указывает на наличие патологии связочного аппарата шеи, а уменьшение боли характерно для корешкового синдрома

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

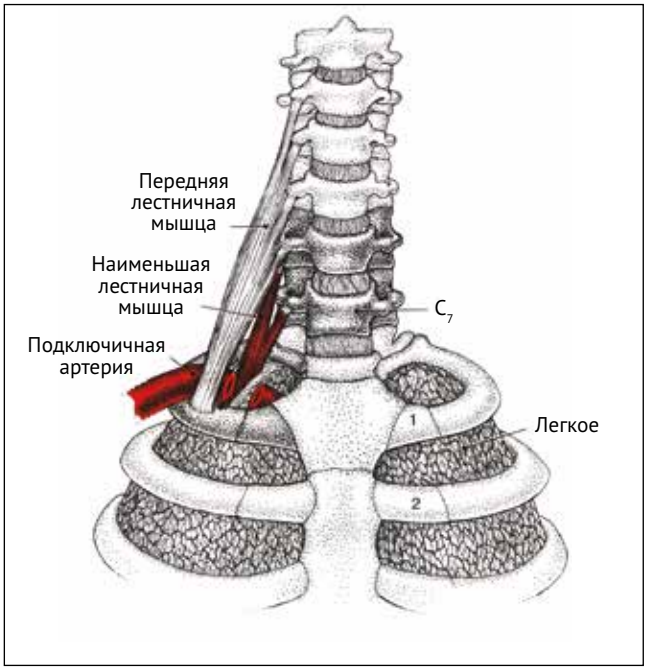
На консультацию к неврологу врачом-кардиологом после исключения патологии со стороны сердечно-сосудистой системы был направлен пациент, 46 лет, водитель такси, с жалобами на боли в левой боковой поверхности шеи с иррадиацией в левую половину грудной клетки, лопатку и левую руку. Боли развились подостро в течение 5–6 дней. Из анамнеза было установлено, что появлению указанных болей предшествовал длительный кашель, сопровождавший перенесенную пациентом вирусную пневмонию. Пациент отметил, что боль уменьшалась за рулем, в положении, когда левая кисть располагалась на отметке 10–11 ч. Редкие остаточные кашлевые толчки приводили к усилению боли в шее с прострелами в левую руку. Особенно это беспокоило пациента в ночные часы, нарушая сон, заставляя с целью облегчения спать в положении полусидя. Кроме того, беспокоило непостоянное чувство онемения по боковой поверхности левой кисти и мизинца.

Данные объективного осмотра: на момент осмотра степень выраженности постоянной боли оценивалась пациентом на 4–5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), при кашлевых толчках интенсивность боли возрастала до 6–7 баллов. При внешнем осмотре отмечалось нарушение статики в виде S-образного компенсированного сколиоза I–II степени, флексии – латерофлексии влево шейного отдела позвоночника, смещения левого надплечья в краниальном направлении, сглаженность надключичной ямки на гомолатеральной стороне. Исследование объема движений в ШОП выявило ограничение латерофлексии вправо и экстензии, что также сопровождалось усилением боли. При пальпации наблюдалась болезненность умеренной степени передней, средней и задней лестничных мышц слева и их укорочение, что подтверждалось проведением соответствующих тестов. Было выявлено наличие триггерных зон (ТЗ) во всех четырех лестничных мышцах (*рис. 2, 3*), раздражение которых приводило к развитию типичного болевого паттерна (*рис. 4*) [34].

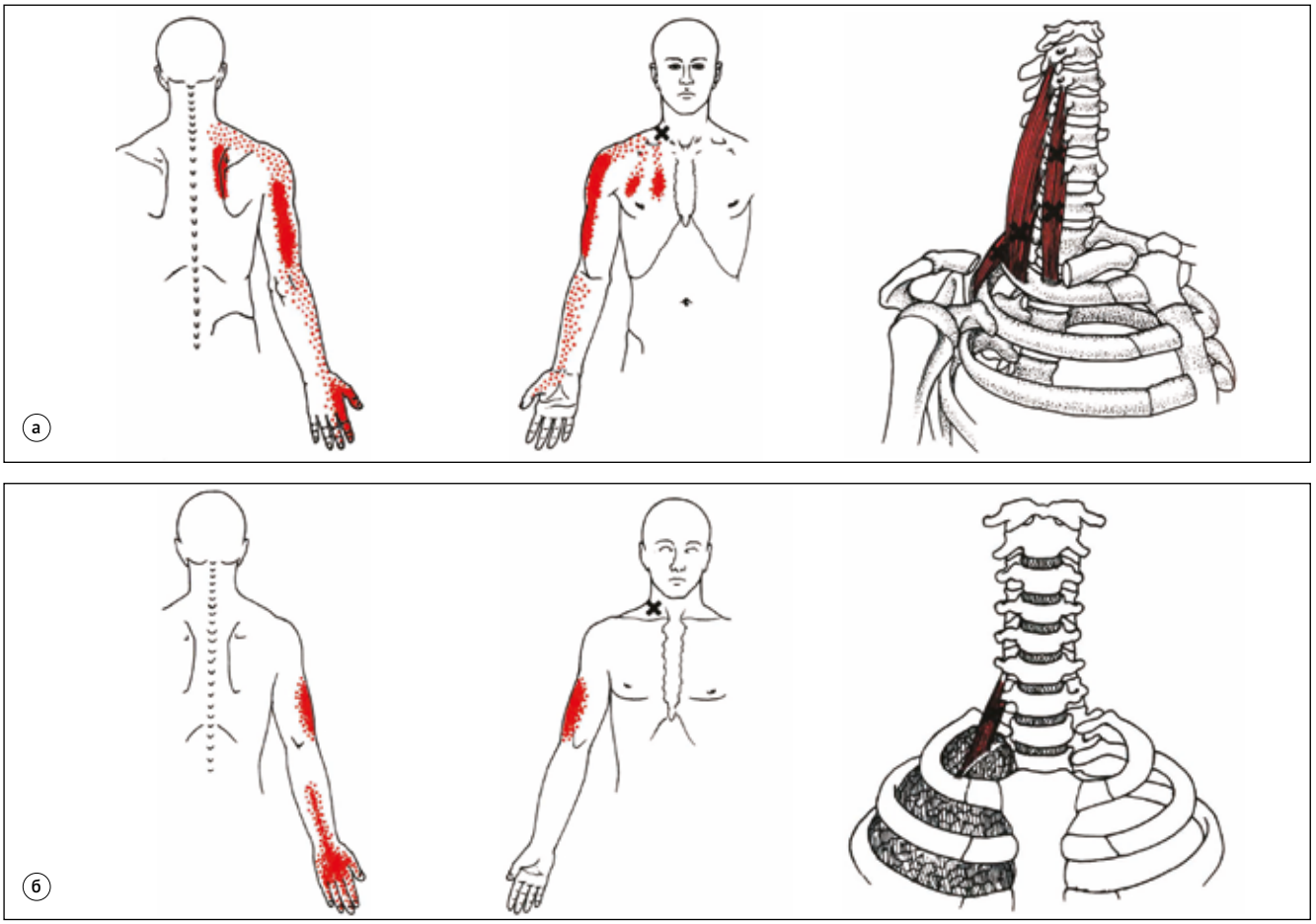
● ***Рисунок 2.*** Передняя, средняя и задняя лестничные мышцы [34]
● ***Figure 2.*** Anterior, middle and posterior scalene muscles [34]



● ***Рисунок 3.*** Наименьшая лестничная мышца [34]
● ***Figure 3.*** Smallest scalene muscle [34]



● ***Рисунок 4.*** Болевой паттерн при локализации триггерных зон в передней, средней и задней лестничных мышцах (а), наименьшей лестничной мышце (б) [34]
● ***Figure 4.*** Pain pattern with localised trigger points in the anterior, middle and posterior scalene muscles (a), and the smallest scalene muscle (b) [34]



Выявленная легкая гипестезия по ульнарному краю кисти подтвердили субъективные ощущения пациента. Других клинических проявлений, встречающихся при синдроме лестничных мышц, осложненном компрессией нервно-сосудистого пучка, таких как снижение рефлексов, силы, трофических изменений, дистального отека верхней конечности, у пациента не наблюдалось, что, по-видимому, было обусловлено относительно коротким периодом заболевания и минимальной непостоянной компрессией. При этом возникла необходимость проведения дифференциального диагноза между синдромом лестничных мышц и шейной радикулопатией, для чего были проведены специальные тесты, представленные в *табл. 3*.

Результаты большинства проведенных специальных тестов оказались положительными на стороне поражения (кроме теста на сгибание пальцев, результат которого вызывал сомнения), в то время как тесты для выявления характера боли в шее (*табл. 2*) дали отрицательный результат. Исключение кардиологом патологии сердечно-сосудистой системы, а также отсутствие жалоб и симптоматики, указывавших на возможное наличие у пациента других состояний, представляющих опасность для жизни (красных флагов), позволили диагностировать у пациента миофасциальный болевой синдром с наличием активных триггерных зон в передней, средней, задней и наименьшей лестничных мышцах слева без проведения дополнительных исследований.

Лечение предусматривало проведение эффективного обезболивания, инактивацию ТЗ в лестничных мышцах и устранение их гипертонуса, а также борьбу с остаточным кашлем как провоцирующим фактором. Терапевтическая схема включала НПВП диклофенак (Вольтарен), применяемый перорально в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, в суточной дозировке 150 мг в 3 приема после еды. Препарат был назначен курсом на 7 дней с последующей оценкой эффективности обезболивания и возможной коррекцией дозировки и длительности применения при необходимости [21]. Для исключения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) параллельно был рекомендован прием ингибитора протонной помпы (ИПП). С целью снижения гипертонуса в патологически укороченных лестничных мышцах применялся миорелаксант центрального действия. Инактивация ТЗ проводилась с использованием топической формы препарата Вольтарен Эмульгель 1%, который наносился на боковую поверхность шеи с больной стороны по 2–4 г 3–4 раза в сутки с последующим проведением ауторелаксации лестничных мышц, которой пациент был обучен. После консультации терапевта пациенту было назначено противокашлевое средство периферического действия. Во время контрольного осмотра после 7 дней терапии пациент отметил значительное улучшение состояния в виде снижения интенсивности локального болевого синдрома до 1–2 баллов по ВАШ с полным исчезновением иррадиации в руку. Полученный результат позволил полностью отменить проводимую терапию, рекомендовав для дальнейшей реабилитации занятия лечебной и дыхательной гимнастикой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент, 47 лет, преподаватель университета, обратился с жалобами на боли в шее с иррадиацией в левую руку, ограничение объема движений в ШОП, онемение в области мизинца левой кисти. Боли носили постоянный характер, усиливались при натуживании, максимальном разгибании и ротации шеи влево. На момент обращения считал себя больным на протяжении 1 мес. Появление болей связывал с неудачным падением на спину во время катания на лыжах, которое сопровождалось резким движением головой вперед. В этот же день обратился в травмпункт по месту жительства, где была выполнена рентгенография ШОП в стандартных проекциях, после чего был выставлен диагноз «ушиб мягких тканей задней поверхности шеи» (невзирая на то что пациент отрицал факт удара головой и шеей о снег, утверждая, что упал на спину) и назначено

Таблица 3. Специальные тесты для диагностики синдрома лестничных мышц
Table 3. Specific tests for the diagnosis of scalene myofascial pain syndrome

Тест	Техника выполнения	Интерпретация
На спазм лестничных мышц	Больной поворачивает голову в сторону локализации боли и активным движением опускает подбородок в подключичную ямку	При спазме мышц происходит усиление болевого синдрома
Надавливания	Производится надавливание на места прикрепления лестничных мышц	Боли распространяются от шеи в руку
На расслабление лестничных мышц	Больной поднимает руку вверх и прикладывает предплечье ко лбу, одновременно выдвигая вперед плечо	Боль, вызванная укорочением лестничных мышц, исчезает в течение нескольких минут. Если болевой синдром вызван шейной радикулопатией, то боль не исчезает
На сгибание пальцев кисти	Пальцы кисти пациента полностью разогнуты. Больной пытается максимально согнуть пальцы в межфаланговых суставах так, чтобы кончики пальцев вдавились в ладонные подушечки над пястно-фаланговыми суставами	Если триггерные зоны локализуются в лестничных мышцах, то не сгибаются все четыре пальца. Если триггерная зона локализуется в разгибателе пальца, то не полностью сгибается только один соответствующий палец
Адсона	Больной в положении сидя с руками на коленях делает глубокий вдох, поднимает подбородок и поворачивает его в пораженную сторону	Проба считается положительной, если ослабевает или исчезает пульс на лучевой артерии или меняется артериальное давление на гомолатеральной руке

лечение, включавшее НПВП в форме мази, ношение воротника Шанца с последующим наблюдением у хирурга по месту жительства. После отсутствия положительного эффекта от проводимой терапии в течение 2 нед. был направлен хирургом на консультацию к неврологу для исключения вертеброгенной патологии.

Из анамнеза было установлено, что пациент страдал периодическими болями в шее со студенческого возраста, по поводу чего неоднократно получал амбулаторное и стационарное лечение, во время которых при проведении исследований были выявлены множественные протрузии межпозвонковых дисков (МПД) и нестабильность ШОП. Обострения возникали с частотой 1 раз в 1–2 года и вызывались статическими или динамическими перегрузками. Со слов пациента, последнее обострение характеризовалось наиболее выраженными, по сравнению с предыдущими обострениями, клиническими проявлениями в виде усиления боли в шее (6 баллов по ВАШ на момент осмотра), появления иррадиации боли в левую руку и присоединения чувства онемения в области мизинца.

Данные физикального осмотра: пациент правильного телосложения, астеник. При внешнем осмотре на себя обращали внимание множественные фены дисплазии соединительной ткани. При проведении тестов на гипермобильность (критерии Бейтона) был получен результат в 7 баллов (из 9 возможных). Нарушение статики в целом в форме плоско-вальгусной стопы, рекурвации коленных суставов, уплощения физиологических изгибов позвоночника, S-образного сколиоза I–II степени, декомпенсированного вследствие антальгической установки региона шеи в виде латерофлексии – ротации вправо, протракции головы. Ограничение объема движений в ШОП в направлении экстензии, латерофлексии и ротации влево. При пальпации определялась болезненность остистых отростков и межпозвонковых суставов в сегменте C_{VII}–Th_I. В этом же ПДС определялся функциональный блок экстензии – латерофлексии – ротации влево. Гипертонус и болезненность нисходящей порции трапециевидной, поднимающей лопатку и надостной мышц слева. При проведении специальных тестов (*табл. 2*) положительный результат был получен в 5 случаях из 7 (кроме тестов дистракции шейного отдела позвоночника и Вальсальвы). Результат опроса пациента с применением DN4 показал 8 баллов, что также указывало на невропатический характер боли. Исследование неврологического статуса выявило гипестезию в зоне дерматома C_8 слева, снижение рефлекса с трехглавой мышцы плеча слева, снижение силы в сгибателях IV пальца левой кисти до 4 баллов, V пальца – до 3 баллов. С целью уточнения диагноза было проведено нейровизуализационное (МРТ ШОП) и нейрофизиологическое (ЭМГ верхних конечностей) исследования. Результаты МРТ показали нарушение статики ШОП в форме выпрямления физиологического лордоза и локального кифоза с вершиной на уровне позвонка C_{VII}, наличие протрузий МПД в сегментах C_{III}–C_{IV}, C_{VI}–C_{VII}, грыжи МПД в сегменте C_{VII}–Th_I с признаками компрессии корешка C_8 слева в межпозвонковом отверстии. ЭМГ-исследование верхних конечностей подтвердило наличие острой радикулопатии корешка C_8 слева.

Окончательный клинический диагноз, выставленный на основании жалоб, анамнеза, результатов физикального и параклинических исследований был сформулирован следующим образом: «Цервикобрахиалгия. Грыжа межпозвонкового диска C_{VII}–Th_I, осложненная острой радикулопатией C_8 слева (M50.1). Мышечно-тонический синдром в нисходящей порции трапециевидной, поднимающей лопатку и надостной мышцах слева. Нестабильность шейного отдела позвоночника. Функциональный блок ПДС C_{VII}–Th_I. Дисплазия соединительной ткани в форме синдрома гипермобильности суставов».

Присутствие у пациента как невропатического, так и неспецифического типов боли повлияло на построение терапевтической схемы. Для воздействия на первый тип боли были назначены антиконвульсант, препарат тиоктовой кислоты. С целью купирования ноцицептивного компонента применялся НПВП диклофенак (Вольтарен), который в первые двое суток вводился в виде внутримышечных инъекций по 3,0 мл раствора, содержащего 75 мг диклофенака натрия. Инъекции проводились с интервалом в 12 ч с чередованием стороны введения. Для усиления терапевтического эффекта была назначена топическая форма препарата Вольтарен Эмульгель 1% по 2–4 г 3–4 раза в сутки. С 3-го дня терапии пациент был переведен на ректальные суппозитории Вольтарен, содержащие 100 мг действующего вещества с частотой 1 раз в сутки. С целью профилактики нежелательных явлений со стороны ЖКТ с 1-го дня лечения применялся препарат группы ИПП, который пациент принимал 1 раз в сутки за 30 мин до еды. Также в медикаментозную терапию входили миорелаксант и комбинированный препарат витаминов группы В, причем назначение последнего преследовало двойную цель: использование в качестве коанальгетика для воздействия на неспецифическую боль и как нейротрофический препарат при повреждении нервной ткани [35–37].

Контроль эффективности лечения на 7-й день показал снижение болевого синдрома на 50% от исходного (до 3 баллов по ВАШ), что указывало на адекватность проводимой терапии и позволяло продолжать ее без изменений до следующего контроля. Одновременно пациент отметил значительное уменьшение иррадиации в левую руку при несущественном снижении степени выраженности чувствительных нарушений. Очередной осмотр, проведенный на 14-й день, выявил нарастание положительной динамики. Боль уменьшилась до 2 баллов по ВАШ, что составило около 67% от исходного уровня и послужило поводом для признания результата обезболивания хорошим. Увеличился объем движений в ШОП. Иррадиация боли в левую руку полностью исчезла, при этом гипестезия по ульнарному краю ладони уменьшилась, но сохранялась в минимальных проявлениях. Сила в сгибателях IV и V пальцев левой кисти возросла до 4 баллов. В связи с изменением клинической картины схема лечения была скорректирована: отменены НПВП, ИПП, миорелаксант; добавлен антихолинэстеразный препарат; курс витаминов группы В и антиконвульсанта про-

должен до 6 нед., а тиоктовой кислоты – до 4 нед. Также стало возможным проведение мобилизации шейно-грудного перехода техниками мануальной терапии с целью разрешения функционального блока. В дальнейшем пациенту были рекомендованы занятия лечебной гимнастикой по индивидуальной программе с учетом имеющегося синдрома гипермобильности суставов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические случаи приведены с целью дифференциальной диагностики различных вариантов боли в шее. В обоих случаях пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и предъявляемым жалобам. Так, обоих пациентов беспокоили боли в шее, иррадирующие в левую руку, ограничение объема движений в ШОП, наличие чувствительных изменений в области ульнарного края левой кисти. Анализ жалоб говорит, на первый взгляд, о наличии у обоих пациентов сходной патологии, что, вполне логично, требует применения однотипного лечения. Однако результаты тщательно проведенного физикального исследования выявили принципиальную разницу имевшихся клинических проявлений.

В первом случае длительно существующий кашель явился провоцирующим фактором возникновения гипертонуса в дыхательных, а именно лестничных мышцах. Латерализация процесса (у нашего пациента слева) была обусловлена предрасполагающим фактором в виде изначально имеющейся асимметрии региона шеи и пояса верхних конечностей, вызванной измененной статикой в форме S-образного сколиоза. Следствием гипертонуса лестничных мышц стало ограничение объема экстензии и латерофлексии в гетеролатеральную сторону ШОП. Преходящая гипестезия в области мизинца вызывалась, по всей видимости, периодической легкой компрессией нижней части ствола плечевого сплетения между спазмированной передней лестничной мышцей и I ребром, возникающей при кашлевых толчках. Облегчение, которое испытывал пациент при расположении левой руки на руле, происходило из-за расслабления лестничных мышц, что также наблюдалось во время сна в положении полусидя. Минимальные и непостоянные проявления невральной патологии позволили выставить диагноз «Цервикобрахиалгия. Миофасциальный болевой синдром в лестничных мышцах слева» без проведения дополнительных обследований.

Второй пациент на протяжении более 20 лет страдал хроническими болями в шее, причиной которых была нестабильность ШОП, являющаяся частным проявлением синдрома гипермобильности суставов вследствие имеющейся дисплазии соединительной ткани. Нестабильности ПДС также способствует нарушение статики ШОП в виде выпрямления физиологического лордоза, что приводит к увеличению расстояния между суставными поверхностями межпозвонковых суставов. При падении на спину возникает защитная реакция организма для предотвращения удара головой, заключающаяся в мгновенном укорочении мышц-сгибателей позвоночника. При этом происходит флексия ПДС, сопровождающаяся увеличением расстояния между смежными позвонками в дорзальной области, дорзальным смещением пульпозного ядра, что в условиях несостоятельности фиброзного кольца может привести к уменьшению межпозвонкового отверстия и развитию дискорадикулярного конфликта. Что, собственно, и произошло у нашего пациента, усугубившись присоединением функционального блокирования в направлении экстензии – латерофлексии – ротации влево в ПДС C_{VII}–Th_{I}. Для подтверждения радикулопатии были проведены МРТ ШОП и ЭМГ-исследование верхних конечностей, при назначении которого учитывалось время, необходимое для формирования характерных нейрофизиологических изменений. Совокупность полученных данных позволила подтвердить клинический диагноз.

Таким образом, в первом случае у пациента имелась неспецифическая (скелетно-мышечная) боль, тогда как у второго пациента наблюдалось сочетание неспецифической и невропатической боли, что предполагало применение различных терапевтических схем. Однако наличие в обоих случаях сходных моментов, касавшихся как патогенеза (наличие асептического воспаления), так и клинических проявлений (мышечно-тонический синдром), делало обоснованным использование в лечении наших пациентов НПВП и миорелаксанта. В качестве НПВП использовался оригинальный препарат диклофенака Вольтарен. Комбинация терапевтических свойств, хорошая переносимость и удобство использования поддерживают его популярность в течение длительного времени.

Молекула диклофенака обладает высокой способностью к активному связыванию с белками плазмы и накоплению в очаге воспаления [38–42]. Являясь неселективным НПВП, диклофенак одновременно воздействует на активность циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2, что обусловливает его высокий противовоспалительный и анальгетический эффект, одновременно снижая риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ, по сравнению с другими неселективными НПВП, преимущественно снижающих активность ЦОГ-1 [43, 44]. В ряде экспериментальных исследований показано разнообразие воздействия диклофенака на различные элементы воспалительного процесса [45–51], а также наличие у него механизма влияния на центральные ноцицептивные структуры, что дает возможность использовать его при лечении хронической боли [52–54].

Не последнюю роль в многолетней популярности линейки топических форм Вольтарена играет возможность выбора различных форматов: Вольтарен Эмульгель 1% и 2 %, а также Вольтарен Пластырь. Диклофенак за счет малой молекулярной массы обладает наивысшей транскутанной проницаемостью (*in vitro*, по сравнению с другими НПВП) [55]. Являясь слабой органической кислотой, диклофенак обладает как липофильными, так и гидрофильными свойствами, позволяющими проникать в клетки мягких тканей и суставов [56–59]. В свою очередь, основа Эмульгеля является патентованной формой, соединяющей свойства крема и геля за счет сочетания водной и жировой фазы. Пролонгированная форма

Вольтарена Эмульгеля с повышенным содержанием диклофенака диэтиламина 2,32% позволяет уменьшить частоту применения до 2 раз в сутки.

Многообразие лекарственных форм препарата Вольтарен позволяет подобрать индивидуальные дозу и способ применения, при необходимости комбинируя различные способы введения (в пределах допустимой максимальной суточной дозы), добиваясь наибольшей эффективности при минимальном риске развития нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль в шее широко распространена и занимает одно из первых мест в списке заболеваний, приводящих к потере трудоспособности и побуждающих пациентов обращаться за медицинской помощью. Клинические проявления боли в шее могут быть весьма разнообразными. Так, поражения различных структур могут вызывать однотипную картину, в то время как одна и та же нозология будет отличаться у разных пациентов. Этот момент необходимо учитывать при постановке диагноза. Ключом к постановке правильного диагноза является глубокое изучение жалоб, анамнеза, тщательное проведение физикального исследования, что дает возможность выявить патологически измененные структуры, которые, в свою очередь, могут как становиться источником боли, так и играть важную роль в дальнейшем развитии осложнений, влияя на развитие клинической картины в целом. Физикальное исследование дополняется параклиническими методами только при необходимости в случае, когда их результаты могут повлиять на процесс постановки диагноза и дальнейшее лечение. Необходимость дифференциальной диагностики между неспецифическим и невропатическим характером боли возникает при наличии жалоб и клинических проявлений, возможных при обоих вариантах. Стандартные схемы медикаментозной терапии неспецифической и невропатической боли имеют определенные отличия, при этом не зависят от локализации процесса и вовлечения в него тех или иных структур. В обоих случаях главными терапевтическими задачами остаются проведение эффективного обезболивания и воздействие на воспалительный процесс. С ними наиболее полно справляются НПВП. Оригинальный препарат диклофенака натрия Вольтарен обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием при высоком профиле безопасности, что в совокупности с многообразием лекарственных форм делает его привлекательным для лечения различных вариантов боли в шее. Локальное прицельное воздействие на патологически измененные структуры при помощи топических форм препарата Вольтарен Эмульгель значительно повышает эффективность проводимого лечения [60–62]. Данная локальная лекарственная форма Вольтарена сопоставима по анальгетическому эффекту с пероральными формами и может использоваться в качестве монотерапии при лечении синдрома мышечной боли у пациентов для снижения риска развития нежелательных явлений.

На последующих этапах долечивания и реабилитации необходимо сосредоточиться на возможно полном восстановлении биомеханических функций в регионе шеи, что достигается немедикаментозными методами лечения, из которых лечебной гимнастике отводится главенствующая роль. Также с этой целью по показаниям могут применяться массаж, мануальная терапия, рефлексотерапия, физиотерапия. В целях профилактики каждому пациенту необходимо объяснять важность соблюдения двигательного режима, рабочих и бытовых поз в соответствии с правилами эргономики, что позволяет минимизировать постуральные перегрузки в шее как фактор возможных рецидивов боли.

Поступила / Received 16.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2022
Принята в печать / Accepted 24.02.2022

Список литературы / References

1. Haldeman S., Carroll L., Cassidy J.D., Schubert J., Nygren Å. The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Eur Spine J.* 2008;17(1 Suppl.):5–7. https://doi.org/10.1007/s00586-008-0619-8.
2. Cohen S.P., Hooten W.M. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ.* 2017;358:j3221. https://doi.org/10.1136/bmj.j3221.
3. Borenstein D.G., Wesel S.W., Boden S.D. (eds.). *Low back and neck pain: comprehensive diagnosis and management.* 3rd ed. Saunders; 2004. 944 p. https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-9277-7.X5001-6.
4. Fejer R., Kyvik K.O., Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J.* 2006;15(6):834–848. https://doi.org/10.1007/s00586-004-0864-4.
5. Чечет Е.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с болью в шее. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(1):4–8. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-4-8.
Chechet E.A., Parfenov V.A. Management of patients with neck pain. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2016;8(1):4–8. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-4-8.
6. Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):783–792. https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.019.
7. Лазебник Л.Б., Конев Ю.Б. Особенности хронической боли у пожилых. *Клиническая геронтология.* 2021;27(1–2):64–68. https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02064-068.
Lazebnik L.B., Konev Yu.B. Chronic pain features in the elderly. *Clinical Gerontology.* 2021;27(1–2):64–68. https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02064-068.
8. Helme R.D., Gibson S.J. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med.* 2001;17(3):417–431. https://doi.org/10.1016/s0749-0690(05)70078-1.
9. Miró J., Paredes S., Rull M., Queral R., Miralles R., Nieto R., Huguet A, Baos J. Pain in older adults: a prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia. *Eur J Pain.* 2007;11(1):83–92. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.01.001.
10. Екушева Е.В., Комазов А.А. Хроническая боль у пациентов пожилого возраста. *Медицинский алфавит.* 2021;(3):43–47. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-43-47.
Ekusheva E.V., Komazov A.A. Chronic pain in elderly patients. *Medical Alphabet.* 2021;(3):43–47. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-43-47.
11. Бофанова Н.С., Масаева Р.Р., Вербицкая О.С., Колдова Т.Г., Ядренцева У.В. Хроническая боль в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. *Российский журнал боли.* 2021;19(1):36–39. https://doi.org/10.17116/pain20211901136.
Bofanova N.S., Masaeva R.R., Verbitskaya O.S., Koldova T.G., Yadrentseva U.V. Chronic pain in the 11th revision of the International Classification of Diseases. *Russian Journal of Pain.* 2021;19(1):36–39. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/pain20211901136.
12. Маневич Т.М., Мхитарян Э.А., Наумов А.В. Перспективы таргетной терапии неспецифической боли в спине: обзор последних публикаций. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;(3):321–326. https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-313-318.
Manevich T.M., Mkhitaryan E.A., Naumov A.V. Perspectives of targeted therapy for nonspecific back pain: a review of recent publications. *Russian*

Journal of Geriatric Medicine. 2021;(3):321–326. (In Russ.) https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-313-318.
13. Садоха К.А., Головко А.М. Боль в спине: эпидемиология, клинические проявления, классификация. *Лечебное дело.* 2016;6(52):53–56. Режим доступа: https://lech-delo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_6_(52)_2016.pdf.
Sadokha K.A., Golovko A.M. Back pain: epidemiology, clinical manifestations and classification. *Lechebnoe Delo.* 2016;6(52):53–56. (In Russ.) Available at: https://lech-delo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_6_(52)_2016.pdf.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202.
15. Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Губеев Б.Э. Цервикокраниалгия: множество причин, одна проблема. *РМЖ.* 2019;(9):4–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Cervikokranialgiya_mnoghestvo_prichin_odna_problema/.
Devlikamova F.I., Khaybullina D.Kh., Maximov Yu.N., Gubeev B.E. Cervicocranialgia: a multitude of reasons, but only one issue. *RMJ.* 2019;(9):4–10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Cervikokranialgiya_mnoghestvo_prichin_odna_problema/.
16. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;(4):5–41. https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025.
Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018;(4):5–41. (In Russ.) https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025.
17. Peng B., DePalma M.J. Cervical disc degeneration and neck pain. *J Pain Res.* 2018;11:2853–2857. https://doi.org/10.2147/JPR.S180018.
18. Табеева Г.Р. Боль в шее: клинический анализ причин и приоритетов терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2S):69–75. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-69-75.
Tabeeva G.R. Neck pain: a clinical analysis of causes and therapy priorities. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2019;11(2S):69–75. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-69-75.
19. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):247–265. Режим доступа: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206.
Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247–265. (In Russ.) Available at: https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206.
20. Haanpää M., Attal N., Backonja M., Baron R., Bennett M., Bouhassira D. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011;152(1):14–27. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031.
21. Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):807–819. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
22. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A.H., Yarnitsky D. et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17002. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2.
23. Головачева В.А., Головачева А.А., Зиновьева О.Е. Боль в шее как проблема нашего времени. *Медицинский совет.* 2020;(19):14–20. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-14-20.
Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Zinovyeva O.E. Neck pain as the problem of our time. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(19):14–20. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-14-20.
24. Долгова Л.Н., Красивина И.Г. Боль в плече и шее: междисциплинарные аспекты лечения. *Медицинский совет.* 2017;(17):50–57. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-50-57.
Dolgova L.N., Krasivina I.G. Shoulder and neck pain: interdisciplinary aspects of treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(17):50–57. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-50-57.
25. Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2S):25–32. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-25-32.
Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2019;11(2S):25–32. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-25-32.
26. Парфенов В.А., Ламкова И.А. Хроническая скелетно-мышечная поясничная боль: коморбидные нарушения и терапия. *Медицинский совет.* 2021;(10):34–41. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-34-41.
Parfenov V.A., Lamkova I.A. Chronic musculoskeletal low back pain: comorbid disorders and therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(10):34–41. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-34-41.
27. Saini A., Mukhdomi T. *Cervical Discogenic Syndrome.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555960/.
28. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В., Шевцова Н.Н. Неврологические аспекты и принципы купирования боли при шейно-плечевом синдроме (цервикобрахиалгии). *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(1):28–34. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nevrologicheskie_aspekty_i_printsipy_kupirovaniya_boli_pri_sheynoplechevom_sindrome_tservikobrakhial.html.
Dadasheva M.N., Agafonov B.V., Shevtsova N.N. Neurological Issues and Principles for Pain Relief during Cervicobrachial Syndrome (Cervicobrachialgia). *Effective Pharmacotherapy.* 2015;(1):28–34. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nevrologicheskie_aspekty_i_printsipy_kupirovaniya_boli_pri_sheynoplechevom_sindrome_tservikobrakhial.html.
29. Саковец Т.Г., Хузина Г.Р., Барышева Е.Н. Особенности терапии при боли в спине у больных с фасеточным синдромом. *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14(5):74–80. https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).74-80.
Sakovets T.G., Khuzina G.R., Barysheva E.N. Specifics of therapy for back pain in patients with facet syndrome. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny.* 2021;14(5):74–80. (In Russ.) https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(5).74-80.
30. Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х. Острая скелетно-мышечная боль в шее и спине. *Медицинский совет.* 2021;(19):81–88. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-81-88.
Maksimov Y.N., Khaibullina D.K. Acute musculoskeletal neck and back pain. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(19):81–88. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-81-88.
31. Driessen M.T., Lin C.W., van Tulder M.W. Cost-effectiveness of conservative treatments for neck pain: a systematic review on economic evaluations. *Eur Spine J.* 2012;21(8):1441–1450. https://doi.org/10.1007/s00586-012-2272-5.
32. Irnich D., Behrens N., Molzen H., König A., Gleditsch J., Krauss M. et al. Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain. *BMJ.* 2001;322(7302):1574–1578. https://doi.org/10.1136/bmj.322.7302.1574.
33. Hoving J.L., de Vet H.C., Koes B.W., van Mameren H., Devillé W.L., van der Windt D.A. et al. Manual therapy, physical therapy, or continued care by the general practitioner for patients with neck pain: long-term results from a pragmatic randomized clinical trial. *Clin J Pain.* 2006;22(4):370–377. https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000180185.79382.3f.
34. Симонс Д.Г., Трэвелл Д.Г., Симонс Л.С. *Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам.* М.: Медицина; 2005. Том 1. Верхняя половина туловища. 1192 с.
Simons D.G., Travell J.G., Simons L.S. *Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual.* 3rd ed. Philadelphia: LWW; 2018. 968 p.
35. Кукушкин М.Л. Острая боль в спине: диагностика и лечение. *Нервные болезни.* 2019;(2):46–51. https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12104.
Kukushkin M.L. Acute Back Pain: Diagnosis and Treatment. *Nervous Diseases.* 2019;(2):46–51. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12104.
36. França D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;421(3):157–164. https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01038-x.
37. Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Девликамова Ф.И. Оценка эффективности комплексного препарата витаминов группы В в комбинированной терапии поясничных радикулопатий. *Медицинский совет.* 2020;(21):42–47. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-42-47.
Maksimov Yu.N., Khaibullina D.K., Devlikamova F.I. Evaluation of the efficacy of a vitamin B complex supplement in the combination treatment of lumbar radiculopathy. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):42–47. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-42-47.
38. Насонова В.А. Вольтарен® (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века. *РМЖ.* 2004;12(6):1380–1385. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Volytaren_diklofenak_natriya_v_revmatologii_v_nachale_XXI_veka/.
Nasonova V.A. Voltaren® (diclofenac sodium) in rheumatology at the beginning of the 21st century. *RMJ.* 2004;12(6):1380–1385. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Volytaren_diklofenak_natriya_v_revmatologii_v_nachale_XXI_veka/.
39. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015;9(1):4–23. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya Revmatologiya.* 2015;9(1):4–23. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
40. Насонова В.А., Насонов Е.Л. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний.* М.: Литтера; 2003. 800 с.
Nasonova V.A., Nasonov E.L. *Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases.* Moscow: Littera; 2003. 800 p. (In Russ.).
41. Балабанова Р.М. Диклофенак – оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата для семейного врача. *РМЖ.*

2002;10(15):654. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Diklofenak_-_optimalnyy_vybor_nesteroidnogo_protivovospalitelynogo_preparata_dlya_semeynogo_vracha/.
Balabanova R.M. Diclofenac is the optimal choice of non-steroidal anti-inflammatory drug for a family doctor. *RMJ.* 2002;10(15):654. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Diklofenak_-_optimalnyy_vybor_nesteroidnogo_protivovospalitelynogo_preparata_dlya_semeynogo_vracha/.
42. Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Иголкина Е.В. Симтоматическая терапия хронических заболеваний суставов. *Современная ревматология.* 2010;4(4):66–70. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-640.
Imametdinova G.R., Chichasova N.V., Nasonov E.L., Igolkina E.V. Symptomatic therapy for chronic joint diseases. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2010;4(4):66–70. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-640.
43. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *РМЖ.* 2001;9(7–8):265–270. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Nesteroidnye_protivovospalitelynye_preparaty_pri_revmaticheskih_zabolevaniyah_standart_lecheniya/.
Nasonov E.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases: standard of care. *RMJ.* 2001;9(7–8):265–270. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Nesteroidnye_protivovospalitelynye_preparaty_pri_revmaticheskih_zabolevaniyah_standart_lecheniya/.
44. Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 2004;18(7):790–804. https://doi.org/10.1096/fj.03-0645rev.
45. O'Neill L.A., Lewis G.P. Inhibitory effects of diclofenac and indomethacin on interleukin-1-induced changes in PGE2 release. A novel effect on free arachidonic acid levels in human synovial cells. *Biochem Pharmacol.* 1989;38(21):3707–3711. https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90576-5.
46. Meyer F.A., Yaron I., Mashiah V., Yaron M. Effect of diclofenac on prostaglandin E and hyaluronic acid production by human synovial fibroblasts stimulated with interleukin-1. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;28(2):193–196. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1989.tb05416.x.
47. Moilanen E. Effects of diclofenac, indomethacin, tolfenamic acid and hydrocortisone on prostanoid production in healthy and rheumatic synovial cells. *Agents Actions.* 1989;26(3–4):342–349. https://doi.org/10.1007/BF01967299.
48. Giagoudakis G., Markantonis S.L. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Pharmacotherapy.* 2005;25(1):18–25. https://doi.org/10.1592/phco.25.1.18.55618.
49. Martinez L.L., Aparecida De Oliveira M., Fortes Z.B. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats. *Hypertension.* 1999;34(4 Pt 2):997–1001. https://doi.org/10.1161/01.hyp.34.4.997.
50. González E., de la Cruz C., de Nicoläs R., Egido J., Herrero-Beaumont G. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions.* 1994;41(3–4):171–178. https://doi.org/10.1007/BF02001912.
51. Bell A.L., Adamson H., Kirk F., McCaigue M.D., Rotman H. Diclofenac inhibits monocyte superoxide production ex vivo in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1991;11(1):27–30. https://doi.org/10.1007/BF00290247.
52. Ortiz M.I., Granados-Soto V., Castañeda-Hernández G. The NO-cGMP-K+ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;76(1):187–195. https://doi.org/10.1016/s0091-3057(03)00214-4.
53. Björkman R.L., Hedner T., Hallman K.M., Henning M., Hedner J. Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat. *Brain Res.* 1992;590(1–2):66–73. https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91082-p.
54. Cordero J.A., Alarcon L., Escribano E., Obach R., Domenech J. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pharm Sci.* 1997;86(4):503–508. https://doi.org/10.1021/js950346l.
55. Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859–877. https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z.
56. Rainsford K.D., Kean W.F., Ehrlich G.E. Review of the pharmaceutical properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2967–2992. https://doi.org/10.1185/03007990802381364.
57. Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2985–2995. https://doi.org/10.1185/030079907X242584.
58. Hagen M., Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1623–1634. https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1352497.
59. Воробьева О.В. Цервикогенная миофасциальная боль. *Consilium Medicum.* 2019;21(9):136–141. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_9_nevro/tservikogennaya-miofastsialnaya-bol/.
Vorobieva O.V. Cervicogenic myofascial pain. *Consilium Medicum.* 2019;21(9):136–141. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_9_nevro/tservikogennaya-miofastsialnaya-bol/.
60. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Блинов Д.В., Бугорский Е.В., Кадырова Л.Р. и др. Рациональное лечение болевого синдрома в практике терапевта: фокус на эффективность и безопасность. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(4):18–28. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-4-18-28.
Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A,. Blinov D.V., Bugorsky E.V., Kadyrova L.R. et al. Rational Pain Management in the Practice of the Therapist: Focus on Effectiveness and Safety. *Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(4):18–28. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-4-18-28.
61. Исайкин А.И., Акарачкова Е.А., Ахунов А.Н. Диагностика и лечение острой неспецифической боли в шейном отделе у лиц молодого возраста. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(29):22–30. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/482/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_psikhiatriya_4_2021.pdf.
Isaikin A.I., Akarachkova E.A., Akhunov A.N. Diagnosis and Treatment of Acute Nonspecific Pain in the Cervical Region in Young People. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(29):22–30. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/482/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_psikhiatriya_4_2021.pdf.
62. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Лила А.М. Безопасная терапия остеоартрита: место топических нестероидных противовоспалительных препаратов. *Медицинский совет.* 2020;(8):128–134. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.
Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lila A.M. Safe therapy of osteoarthritis: place of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(8):128–134. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-128-134.

Информация об авторах:

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д.11; yuri_maximov@mail.ru

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д.11; dina.khaibullina@mail.ru

Мансуров Данияр Мансурович, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д.11; kanemur@gmail.com

Information about authors:

Yuriy N. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yuri_maximov@mail.ru

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

Daniyar M. Mansurov, Neurologist, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; kanemur@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69

Оригинальная статья / Original article

Витамин D и гомоцистеин при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении

А.С. Беденко, https://orcid.org/0000-0003-1570-6607, mailanna91@yandex.ru
Л.М. Антоненко✉**,** https://orcid.org/0000-0002-4400-8632, antonenko_l_m@staff.sechenov.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) является наиболее распространенным заболеванием, вызывающим системное головокружение. Среди возможных патогенетических концепций наибольшая доказательная база на сегодняшний день собрана по взаимосвязи ДППГ с недостатком витамина D. Также опубликованы отдельные исследования, посвященные оценке факторов эндотелиальной дисфункции (и, как следствие, нарушения микроциркуляции отокониального аппарата) и ДППГ. В отечественной литературе проблемы метаболических нарушений при ДППГ не получили широкого освещения.

Цель – изучить уровни 25-ОН витамина D и гомоцистеина среди пациентов с ДППГ.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента с ДППГ в возрасте 60 ± 12,6 года (Me 62 [55; 68]), мужчины составили 24,5%, женщины – 75,5%. Всем пациентам проведены исследование неврологического статуса и нейровестибулярное обследование, включавшее пробу Хальмаги, тест встряхивания головы, тест Фукуды, пробы Дикса – Холлпайка и МакКлюра – Пагнини. Уровни 25-ОН витамина D и гомоцистеина в плазме крови оценивались с помощью иммуноферментного анализа. Интенсивность головокружения оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести головокружения (ШОГ).

Результаты. Уровень 25-ОН витамина D в группе пациентов с ДППГ варьировал от 5,2 до 40 нг/мл, среднее значение 19,53 ± 9,07 нг/мл, что соответствует дефициту согласно международным рекомендациям (Me 17 [13; 24,8]). Уровень 25-ОН витамина D в группе с рецидивирующим ДППГ составил Me 15 [12; 22], что было достоверно ниже, чем в группе с однократным ДППГ (Me 22 [16; 32], p = 0,008). Балл по ШОГ в группе с рецидивирующим ДППГ составил 56 ± 20 (ДИ: 46–85), в группе с однократным ДППГ – 36 ± 23 (ДИ: 25–46), p < 0,002. Были выявлены отрицательные связи между уровнем 25-ОН витамина D и возрастом, между 25-ОН витамином D и гомоцистеином в группе ДППГ.

Заключение. Отмечено снижение уровня 25-ОН витамина D среди пациентов с ДППГ, более значительное при рецидивирующем ДППГ. Наличие обратной корреляционной связи между уровнем гомоцистеина и 25-ОН витамина D указывает на целесообразность более детальных исследований потенциального вклада эндотелиальной дисфункции в развитие периферических вестибулярных нарушений вследствие нарушения микроциркуляции отокониального аппарата.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вращательное головокружение, витамин D, гомоцистеин

Для цитирования: Беденко А.С., Антоненко Л.М. Витамин D и гомоцистеин при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. *Медицинский совет*. 2022;16(2):63–69. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D and homocysteine in benign paroxysmal positional vertigo

Anna S. Bedenko, https://orcid.org/0000-0003-1570-6607, mailanna91@yandex.ru
Ludmila M. Antonenko✉**,** https://orcid.org/0000-0002-4400-8632, antonenko_l_m@staff.sechenov.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is one of the most common causes of vertigo. Among the possible pathophysiological concepts, the largest evidence to date has been collected on the relationship of BPPV with a lack of vitamin D. Few studies have also been published on the assessment of factors of endothelial dysfunction (and, as a result, disturbances in the microcirculation of the inner ear) and BPPV. The problems of metabolic disorders in BPPV were still poorly highlighted in Russian sources.

Objective. To investigate the levels of 25-OH-vitamin D and homocysteine among patients with BPPV and compare these factors depending on recurrence.

Materials and methods. The study included 53 patients with BPPV, age 60 ± 12.6 (Me 62 [55; 68]), men accounted for 24.5%, women – 75.5%. All patients underwent a study of the neurological status and neurovestibularexamination, which included the Halmagi test, the head shake test, the Fukuda test, the Dix – Hallpike and McClure – Pagnini tests. Plasma 25-OH-vitamin D and homocysteine levels were assessed using enzyme-linked immunosorbent assay. The severity of vertigo was assessed using the dizziness handicap inventory (DHI).

Results. The level of 25-OH vitamin D in with BPPV varied from 5.2 to 40 ng/ml, the average value was 19.53 ± 9.07 ng/ml, which corresponds to the deficit according to international recommendations (Me 17 [13; 24.8]). The level of 25-OH vitamin D in the

© Беденко А.С., Антоненко Л.М., 2022

group with recurrent BPPV was (Me 15 [12 and 22]), which was significantly lower than in the group with a single BPPV episode. The DHI score was significantly lower in the group with recurrent BPPV. There was a negative relationship between 25-OH-vitamin D levels and age, and a negative relationship between 25-OH-vitamin D and homocysteine in the DPPV group.

Conclusion. There was a decrease in the level of 25-OH-vitamin D among patients with BPPV; in the group with recurrent BPPV, the level of 25-OH-vitamin D was significantly lower than in the group with a single dose of BPPV. The presence of an inverse correlation between the level of homocysteine and 25-OH-vitamin D indicates the advisability of more detailed studies of the potential contribution of endothelial dysfunction to the development of peripheral vestibular disorders due to impaired microcirculation of the otoconial apparatus.

Keywords: endothelial dysfunction, benign paroxysmal positional vertigo, rotational vertigo, vitamin D, homocysteine

For citation: Bedenko A.S., Antonenko L.M. Vitamin D and homocysteine in benign paroxysmal positional vertigo. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):63–69. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) является одной из самых распространенных причин головокружения. Приблизительно в 50% случаев наблюдается рецидивирование, рецидивы чаще возникают в первый год после дебюта. У части пациентов после эпизода острого вестибулярного головокружения развивается хроническая неустойчивость в рамках персистирующего перцептивного постурального головокружения [1, 2]. Коморбидные состояния и факторы развития и рецидивирования ДППГ обсуждаются [3, 4]. Среди возможных патогенетических концепций наибольшая доказательная база на сегодняшний день собрана по взаимосвязи ДППГ с недостатком витамина D [3, 5].

Витамин D – жирорастворимый витамин секостероидного строения, вместе с паратгормоном и кальцитонином принимающий участие в регуляции кальций-фосфорного обмена. Оптимальным физиологическим уровнем витамина D считается показатель свыше 30 нг/мл, значения от 20 до 30 нг/мл признаны недостаточностью, менее 20 нг/мл – дефицитом. Значения ниже 10 нг/мл являются выраженным дефицитом и ассоциированы с повышенным риском переломов [6]. Традиционно влияние недостатка витамина D на возникновение и рецидивирование ДППГ связывают именно с нарушениями кальций-фосфорного обмена и, соответственно, с нарушением функции отокониального аппарата [5, 7–9]. В 2012 г. S.H. Jeong et al. опубликовали работу, продемонстрировавшую более низкие уровни витамина D среди пациентов с ДППГ, чем в группе контроля [10], при этом дефицит активных форм витамина D является сильным предиктором развития ДППГ. В другом систематическом обзоре продемонстрирован эффект заместительной терапии на рецидивирование ДППГ [11].

Однако результаты исследований зачастую весьма противоречивы. Группа ученых опубликовала результаты исследования взаимосвязи между остеопорозом, дефицитом витамина D и ДППГ: были проведены остеоденситометрия и анализ крови на витамин D пациентам с идиопатической формой ДППГ и в группе контроля [12]. Статистически значимых отличий выявлено не было. Кроме влияния на кальциево-фосфорный обмен, у витамина D выделяют так называемые неклассические эффекты, включающие антипролиферативное и иммуномодулирующее действия. Иммуномодулирующее влияние на нервную систему косвенно подтверждается влиянием недостаточности витамина D при таких классических аутоиммунных заболеваниях, как рассеянный склероз [13–15]. Данные о иммуномодулирующей функции витамина D позволили группе ученых B. Büki et al. сформулировать принципиально новую концепцию взаимосвязи дефицита витамина D с развитием отоневрологических расстройств [16].

Также опубликованы отдельные исследования, посвященные оценке факторов эндотелиальной дисфункции (и, как следствие, нарушения микроциркуляции отокониального аппарата) и ДППГ. Так, в 2019 г. было опубликовано исследование, продемонстрировавшее повышение активных форм кислорода и сосудистой молекулы адгезии 1-го типа (VCAM-1) среди пациентов с ДППГ [17]. В 2020 г. у пациентов с ДППГ было выявлено повышение супероксиддисмутазы 1-го типа (СОД1) [18].

В отечественной литературе проблемы метаболических нарушений при ДППГ не получили широкого освещения. В нашем исследовании представлена структура распространения дефицита и недостаточности 25-ОН витамина D среди пациентов с ДППГ. В данной работе впервые в Российской Федерации проведены оценка фактора эндотелиальной дисфункции среди пациентов с нейровестибулярными нарушениями и корреляционный анализ между 25-ОН витамином D и фактором эндотелиальной дисфункции (гомоцистеином) среди пациентов с ДППГ.

Цель исследования – изучить уровни 25-ОН витамина D и гомоцистеина среди пациентов с ДППГ и сравнить эти факторы в зависимости от рецидивирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследование включены 53 пациента с ДППГ в возрасте от 27 до 80 лет, среднее значение составило 60 ± 12,6 года (медиана (Me) 62, нижний и верхний квартили [55; 68]). Среди пациентов преобладали женщины (40 женщин и 13 мужчин) в соотношении 3 : 1. Большинство пациентов (94,3%) имели идиопатическую форму ДППГ. Вторичные формы составили 5,7%: у двух пациентов ДППГ носило посттравматический характер, у двух возникло после перенесенного вестибулярного нейронита

на стороне поражения, у одной пациентки – на фоне гидропсоипсилатерального лабиринта, подтвержденного результатами электрокохлеографии.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;

2) возраст старше 18 лет;

3) наличие жалоб на головокружение и неустойчивость.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1) возраст младше 18 лет;

2) наличие сопутствующей патологии либо состояния, препятствующего участию в исследовании:

- выраженные когнитивные нарушения (деменция);
- выраженная депрессия;
- синкопальные пароксизмы;
- эпилептические припадки;
- ортостатическая гипотензия;
- тяжелая аритмия, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;
- беременность;
- алкоголизм, токсикомания и наркомания;
- органические заболевания печени и почек с развитием функциональных нарушений в стадии декомпенсации;
- анемия (гемоглобин < 10,5 г/дл для женщин и < 11,5 г/дл для мужчин);
- онкологические заболевания в стадии обострения;
- демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания.

Всем пациентам проведены исследование неврологического статуса и нейровестибулярное обследование, включавшее пробу Хальмаги, тест интенсивного встряхивания головы, тест Фукуды, пробы Дикса – Холлпайка и МакКлюра – Пагнини. По результатам обследования всем пациентам установлен диагноз ДППГ в соответствии с международными диагностическими критериями.

В зависимости от наличия либо отсутствия рецидивирования пациенты были разделены на две группы: 1-я – пациенты с рецидивирующим головокружением (27 пациентов, 51%), 2-я – пациенты без зафиксированных рецидивов (26 пациентов, 49%).

Уровни 25-ОН витамина D и гомоцистеина в плазме крови оценивались с помощью иммуноферментного анализа в лабораториях, имеющих лицензию для такого рода исследований. Если пациент принимал профилактические дозы витамина D, то взятие образца крови происходило не ранее трех суток после последнего приема препарата. Интенсивность головокружения оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести головокружения (ШОГ).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA. Нормальность распределения оценивалась по графику распределения и количественно (критерий Шапиро – Уилка). Количественные данные представлены в виде медиан с квартилями (Me [25%; 75%]) при распределении, отличном от нормального, либо средних значений со стандартными отклонениями (в том случае если распределение соответствовало нормальному). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена, сила связи оценивалась по шкале Чеддока. Так как распределение показателя 25-ОН витамина D было отличным от нормального, для сравнения двух групп использовался непараметрический критерий Манна – Уитни.

Исследование соответствует Хельсинской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) (№ протокола 16–19).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень 25-ОН витамина D варьировал от 5,2 до 40 нг/мл, среднее значение 19,53 ± 9,07, что соответствует дефициту согласно международным рекомендациям (Me 17 [13; 24,8]) (*рис. 1*).

Уровень гомоцистеина среди пациентов в первой группе варьирует от 4,8 до 20,41, среднее 11,2 ± 3,83 (*рис. 2*).

Среднее значение показателя составило 46 ± 24, ДИ: 39–53 (распределение соответствовало критериям нормальности).

При анализе показателя «возраст» в зависимости от рецидивирования не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,327, используемый метод – U-критерий Манна – Уитни). При сравнении показателя «пол» в зависимости от рецидивирования не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,352, используемый метод – точный критерий Фишера).

Пациенты с рецидивирующим ДППГ имели статистически значимо более высокие баллы по ШОГ: 56 ± 20 для рецидивирующих форм и 37 ± 22 для нерецидивирующих соответственно (использован t-критерий Стьюдента, p = 0,047) (*рис. 3*).

Пациенты с рецидивирующим ДППГ имели достоверно более низкие уровни 25-ОН витамина D (p = 0,008 458) по сравнению с пациентами без рецидивирования. Показатели для рецидивирующего ДППГ составили Me 15 [12; 22], для нерецидивирующего ДППГ – Me 22 [16; 32] (*рис. 4*).

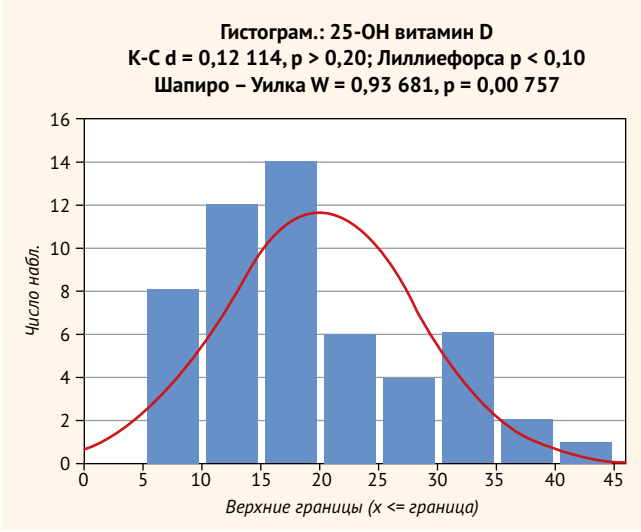
Статистически значимых различий по уровню гомоцистеина выявлено не было.

Выявлена обратная корреляция между возрастом и уровнем 25-ОН витамина D (значение критерия Спирмена – 0,525 579, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока), статистически значимая (p = 0,000 053), что отражено на *рис. 5*.

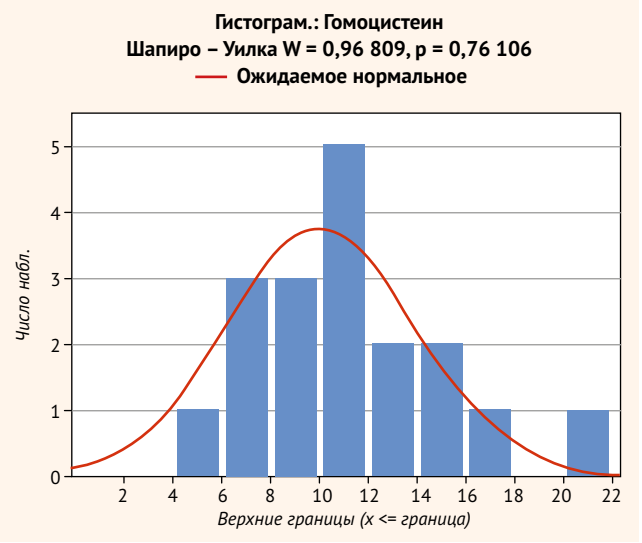
Выявлена прямая корреляция между возрастом и уровнем гомоцистеина (значение критерия Спирмена – 0,588 114, что соответствует заметной силе связи по шкале Чеддока), статистически значимая (p = 0,010 255), что отражено на *рис. 6*.

Также выявлена обратная корреляция между уровнем 25-ОН витамина D и уровнем гомоцистеина (значение

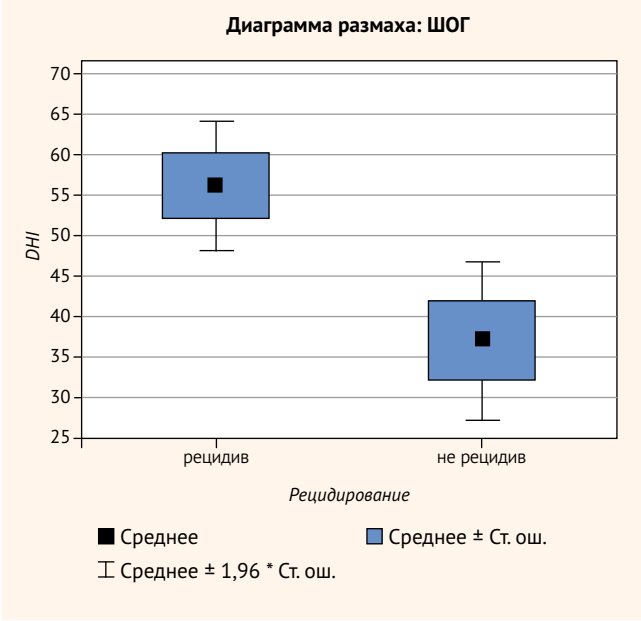
● ***Рисунок 1.*** Гистограмма уровня 25-OH витамина D у пациентов с ДППГ
● ***Figure 1.*** Histogram of 25-OH vitamin D levels in patients with benign paroxysmal positional vertigo



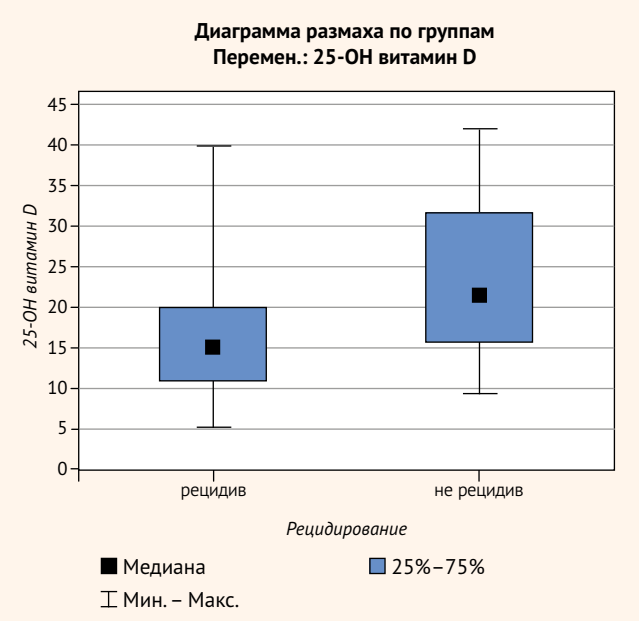
● ***Рисунок 2.*** Гистограмма уровня гомоцистеина у пациентов с ДППГ
● ***Figure 2.*** Histogram of homocysteine levels in patients with benign paroxysmal positional vertigo



● ***Рисунок 3.*** Интенсивность головокружения (средние значения, баллы) у пациентов с ДППГ с рецидивом и без рецидивов (различия достоверны, p = 0,0047)
● ***Figure 3.*** Vertigo intensity (mean values, scores) in patients with benign paroxysmal positional vertigo with and without relapses (significant differences, p = 0.0047)



● ***Рисунок 4.*** Содержание 25-OH витамина D в сыворотке крови у пациентов с ДППГ с рецидивом и без рецидивов (различия достоверны, p < 0,008)
● ***Figure 4.*** Serum 25-OH vitamin D levels in patients with benign paroxysmal positional vertigo with and without relapses (significant differences, p< 0.008)

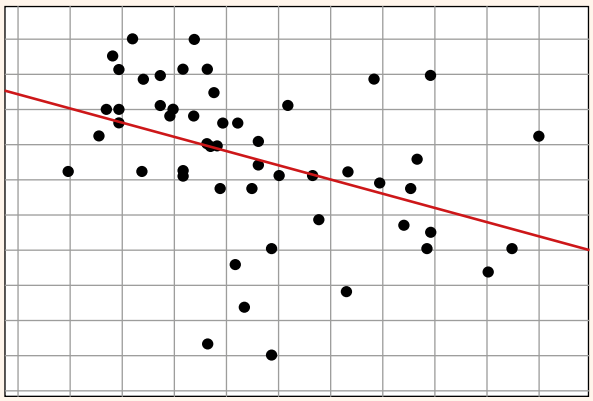


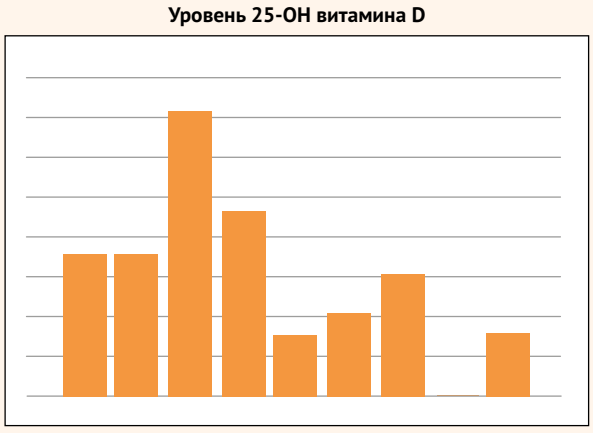
критерия Спирмена – 0,470 558, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока), статистически значимая (p = 0,048 545), что отражено на *рис. 7*.

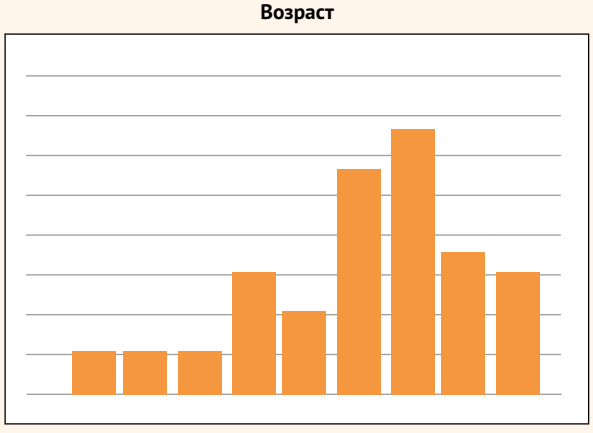
ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые данные о потенциальной взаимосвязи между нарушениями кальциево-фосфорного обмена и ДППГ появились в литературе в 2003 г. [19]. Далее эта гипотеза подтвердилась эпидемиологическими исследованиями о коморбидности ДППГ и остеопороза [20, 21]. Данные нашего исследования, свидетельствующие о высокой распространенности недостаточности и дефицита витамина D среди пациентов с ДППГ, подтверждают эту гипотезу. В нашем исследовании отмечена устойчивая обратная связь между возрастом пациентов и уровнем 25-OH витамина D, что, вероятнее всего, обусловлено повышением распространенности остеопороза с возрастом. Взаимосвязь остеопороза и ДППГ подтверждается не только эпидемиологическими исследованиями.

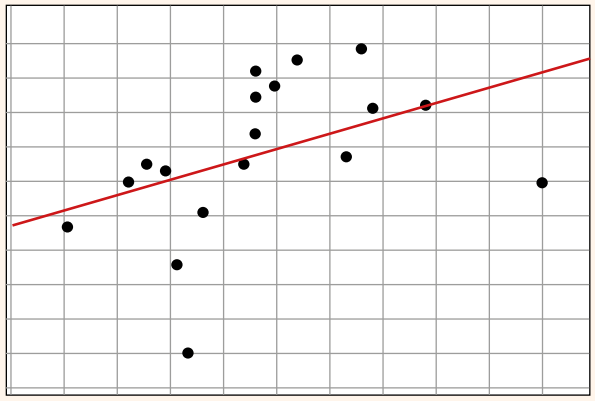
● ***Рисунок 5.*** Обратная корреляция между возрастом и уровнем 25-OH витамина D у пациентов с ДППГ
● ***Figure 5.*** Inverse correlation between age and 25-OH vitamin D levels in patients with benign paroxysmal positional vertigo

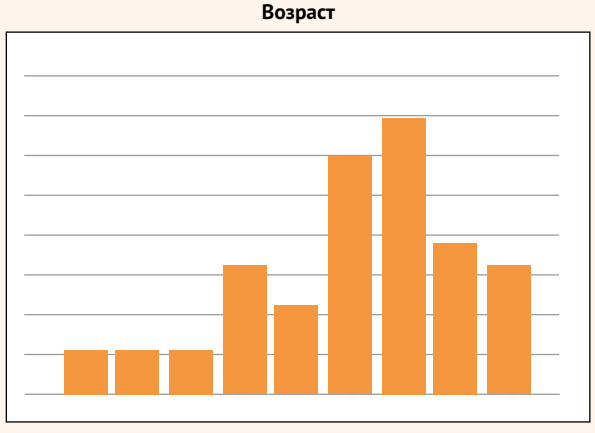






● ***Рисунок 6.*** Прямая корреляция между возрастом и уровнем гомоцистеина у пациентов с ДППГ
● ***Figure 6.*** Direct correlation between age and homocysteine levels in patients with benign paroxysmal positional vertigo

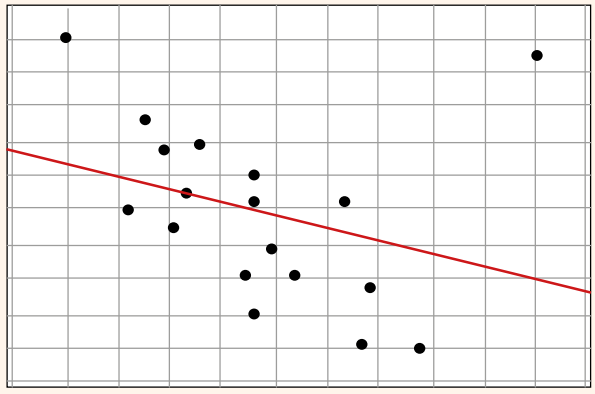


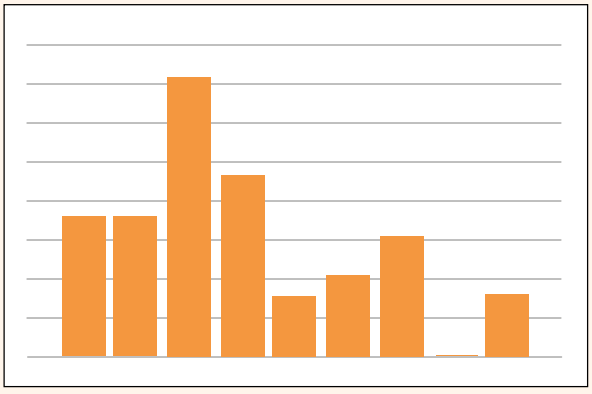


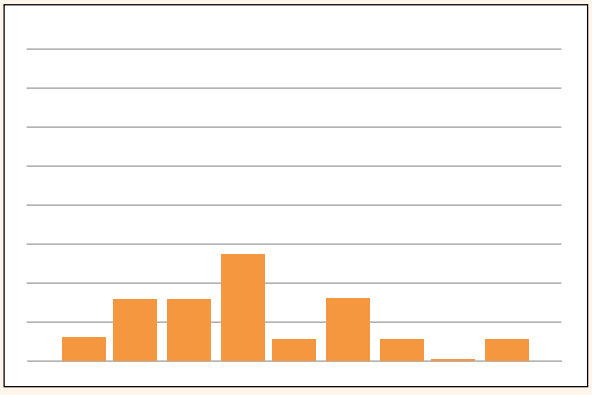
В 2017 г. были опубликованы результаты работы, в которой у пациентов с ДППГ измерялись не только показатели остеоденситометрии и 25-OH витамина D, но лабораторные биомаркеры остеопороза: остеокальцин, ионизированный кальций, С-телопептид коллагена 1-го типа, свободный дезоксипиридинолин мочи. Было продемонстрировано, что среди пациентов с ДППГ отмечается повышение остеокальцина и дезоксипиридинолина [22]. В другом исследовании 2019 г. представлены данные, что среди пациентов с ДППГ наблюдается не только снижение уровня 25-OH витамина D, но и повышение паратгормона [23].

Статистически значимые различия между пациентами с рецидивирующим и нерецидивирующим ДППГ также согласуются с работами других исследователей [24, 25]. Ввиду полученных результатов представляется целесообразной оценка уровня 25-OH витамина D среди пациентов с ДППГ в качестве предиктора рецидивирующего течения. Формирование группы риска рецидивирования на первичном амбулаторном приеме с дальнейшим

● ***Рисунок 7.*** Обратная корреляция между уровнем 25-OH витамина D и уровнем гомоцистеина у пациентов с ДППГ
● ***Figure 7.*** Inverse correlation between 25-OH vitamin D levels and homocysteine levels in patients with benign paroxysmal positional vertigo







активным наблюдением и терапией может улучшить исходы ДППГ за счет снижения частоты рецидивов. Здесь необходимо отметить, что в 2020 г. были опубликованы результаты систематического анализа, демонстрирующего, что прием препаратов витамина D снижает риск рецидивирования ДППГ [11].

Гомоцистеин – интегративный показатель эндотелиальной дисфункции, доступный в рутинной клинической практике [26, 27]. Ранее были опубликованы работы, указывающие на вклад гипергомоцистеинемии в замедление вестибулярной реабилитации после перенесенного вестибулярного нейронита [28], а также ухудшение показателей постуральной устойчивости [29]. Ранее проводились исследования, продемонстрировавшие повышение при ДППГ таких факторов эндотелиальной дисфункции, как VCAM-1, СОД1, что может указывать на наличие дополнительных факторов патогенеза, мало учитываемых ранее. Можно предположить, что эндотелиальная дисфункция и последующее нарушение микроциркуляции ведут к дистрофическим изменениям отолитового аппарата, что может клинически проявиться приступами ДППГ. Выявленные обратная корреляция между 25-OH витамином D и гомоцистеином и прямая между гомоцистеином и возрастом могут свидетельствовать о вкладе нарушения микроциркуляции в патогенез ДППГ, соответственно, место 25-OH витамина D в патогенезе этой нозологии обусловлено не только его влиянием на кальциево-фосфорный обмен, но также и его неклассическими эффектами (есть данные о влиянии недостатка витамина D на церебральную микроангиопатию) [13, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечено снижение уровня 25-OH витамина D среди пациентов с ДППГ: в группе с рецидивирующим ДППГ уровень 25-OH витамина D был достоверно ниже, чем в группе с однократным ДППГ. Наличие обратной корреляционной связи между уровнем гомоцистеина и 25-OH витамина D указывает на целесообразность более детальных исследований потенциального вклада эндотелиальной дисфункции в развитие периферических вестибулярных нарушений вследствие нарушения микроциркуляции отокониального аппарата.

Поступила / Received 12.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2022
Принята в печать / Accepted 14.02.2022

Список литературы / References

1. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(1):56–60. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
Antonenko L.M., Parfenov V.A. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2016;8(1):56–60. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-56-60.
2. Popkirov S., Staab J.P., Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol.* 2018;18(1):5–13. https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001809.
3. Chen J., Zhang S., Cui K., Liu C. Risk factors for benign paroxysmal positional vertigo recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2021;268(11):4117–4127. https://doi.org/10.1007/s00415-020-10175-0.
4. Кунельская Н.Л., Мокрышева Н.Г., Гусева А.Л., Байбакова Е.В., Манаенкова Е.А. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: современные представления об этиологии и патогенезе. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(3):75–79. https://doi.org/10.17116/otorino201782375-79.
Kunel'skaya N.L., Mokrysheva N.G, Guseva A.L., Baybakova E.V., Manaenkova E.A. Benign paroxysmal positional vertigo: modern concepts

of its etiology and pathogenesis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(3):75–79. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino201782375-79.
5. Беденко А.С., Антоненко Л.М., Баринов А.Н. Нарушения метаболизма в патогенезе различных причин головокружения и неустойчивости. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(6):605–608. https://doi.org/10.15690/vramn1244.
Bedenko A.S., Antonenko L.M., Barinov A.N. Metabolic Disorders in the Pathogenesis of Various Causes of Dizziness and Instability. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2020;75(6):605–608. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vramn1244.
6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. https://doi.org/10.14341/probl201662460-84.
Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl201662460-84.
7. Yang B., Lu Y., Xing D., Zhong W., Tang Q., Liu J., Yang X. Association between serum vitamin D levels and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(1):169–177. https://doi.org/10.1007/s00405-019-05694-0.
8. Mikulec A.A., Kowalczyk K.A., Pfitzinger M.E., Harris D.A., Jackson L.E. Negative association between treated osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo in women. *J Laryngol Otol*. 2010;124(4):374–376. https://doi.org/10.1017/s002221510999209x.
9. Kim S.Y., Kim H.J., Min C., Choi H.G. Association between benign paroxysmal positional vertigo and osteoporosis: two nested case-control studies. *Osteoporos Int*. 2020;31(10):2017–2024. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05478-x.
10. Jeong S.H., Kim J.S., Shin J.W., Kim S., Lee H., Lee A.Y. et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol*. 2013;260(3):832–838. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6712-2.
11. Yang Z., Li J., Zhu Z., He J., Wei X., Xie M. Effect of vitamin D supplementation on benign paroxysmal positional vertigo recurrence: A meta-analysis. *Sci Prog*. 2021;104(2):368504211024569. https://doi.org/10.1177/00368504211024569.
12. Karataş A., Acar Yüceant G., Yüce T., Hacı C., Cebi I.T., Salviz M. Association of Benign Paroxysmal Positional Vertigo with Osteoporosis and Vitamin D Deficiency: A Case Controlled Study. *J Int Adv Otol*. 2017;13(2):259–265. https://doi.org/10.5152/iao.2016.2640.
13. Mpandzou G., Aït Ben Haddou E., Regragui W., Benomar A., Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(2):109–122. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.005.
14. James E., Dobson R., Kuhle J., Baker D., Giovannoni G., Ramagopalan S.V. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013;19(12):1571–1579. https://doi.org/10.1177/1352458513489756.
15. McLaughlin L., Clarke L., Khalilidehkordi E., Butzkueven H., Taylor B., Broadley S.A. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265(12):2893–2905. https://doi.org/10.1007/s00415-018-9074-6.
16. Büki B., Jünger H., Zhang Y., Lundberg Y.W. The Price of Immune Responses and the Role of Vitamin D in the Inner Ear. *Otol Neurotol*. 2019;40(6):701–709. https://doi.org/10.1097/mao.0000000000002258.
17. Goto F., Hayashi K., Kunihiro T., Ogawa K. The possible contribution of angiitis to the onset of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *Int Tinnitus J*. 2010;16(1):25–28. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21609909/.
18. Li J., Wu R., Xia B., Wang X., Xue M. Serum levels of superoxide dismutases in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Biosci Rep*. 2020;40(5):BSR20193917. https://doi.org/10.1042/bsr20193917.
19. Vibert D., Kompis M., Häusler R. Benign paroxysmal positional vertigo in older women may be related to osteoporosis and osteopenia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(10):885–889. https://doi.org/10.1177/000348940311201010.
20. Von Brevern M., Radtke A., Lezius F., Feldmann M., Ziese T., Lempert T., Neuhauser H. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):710–715. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100420.
21. Yu S., Liu F., Cheng Z., Wang Q. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *BMC Neurol*. 2014;14:110. https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-110.
22. Lee S.B., Lee C.H., Kim Y.J., Kim H.M. Biochemical markers of bone turnover in benign paroxysmal positional vertigo. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0176011. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176011.
23. Zhang Z.Y., Tian S.F., Li H., Cao X.W., Song Y. The correlations between serum vitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density with benign paroxysmal positional vertigo. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019;33(6):504–507. (In Chinese) https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2019.06.007.
24. AlGarni M.A., Mirza A.A., Althobaiti A.A., Al-Nemari H.H., Bakhsh L.S. Association of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(11):2705–2711. https://doi.org/10.1007/s00405-018-5146-6.
25. Zhang Y.M., Yang Z.D., Li W.X., Shi C., Yu Y.F. The relationship between the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo and the level of bone mineral as well as estrogen in postmenopausal women. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;52(12):881–884. (In Chinese) https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.12.001.
26. Дубченко Е.А., Иванов А.В., Бойко А.Н., Спирина Н.Н., Гусев Е.И., Кубатиев А.А. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):133–138. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111133.
Dubchenko E.A., Ivanov A.V., Boyko A.N., Spirina N.N., Gusev E.I., Kubatiev A.A. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(11):133–138. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111133.
27. Holmen M., Hvas A.M., Arendt J.F.H. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2021;5(3):e420–e437. https://doi.org/10.1055/s-0041-1735978.
28. Raponi G., Teggi R., Gatti O., Giordano L., Bussi M. Postural control in patients after a recent vestibular neuritis with hyperhomocysteinemia. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(2):146–150. https://doi.org/10.1007/s12070-012-0610-x.
29. Lion A., Spada R.S., Bosser G., Gauchard G.C., Anello G., Bosco P. et al. Biological determinants of postural disorders in elderly women. *Int J Neurosci*. 2013;123(1):24–30. https://doi.org/10.3109/00207454.2012.722570.
30. Feng C., Tang N., Huang H., Zhang G., Qi X., Shi F. 25-Hydroxy vitamin D level is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in ischemic stroke patients. *Int J Neurosci*. 2019;129(1):49–54. https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1503182.

Информация об авторах:

Беденко Анна Сергеевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mailanna91@yandex.ru

Антоненко Людмила Михайловна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; antonenko_l_m@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anna S. Bedenko, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1570-6607, mailanna91@yandex.ru

Ludmila M. Antonenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; antonenko_l_m@staff.sechenov.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-70-75

Обзорная статья / Review article

Психиатрические и неврологические аспекты нарушения сна после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19)

Е.Д. Спектор✉, https://orcid.org/0000-0003-0714-9476, Ekaterina.d.spektor@gmail.com
М.Г. Полуэктов, https://orcid.org/0000-0001-6215-0918, polouekt@mail.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме
Отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представляют большой научный и практический интерес в связи с исходно высокой заболеваемостью и значительной распространенностью среди переболевших новой коронавирусной инфекцией широкого спектра разнообразных жалоб, объединяемых термином «постковидный синдром». Одним из частых проявлений данного синдрома служат нарушения сна, преимущественно в виде инсомнии (бессонницы). В статье приведены эпидемиологические данные, патогенетические механизмы, социоэкономические факторы и терапевтические возможности в отношении инсомнии, ассоциированной с постковидным синдромом.
Увеличение распространенности нарушений сна, наблюдаемое в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, имеет комплексную природу и включает в себя как непосредственно связанные с заболеванием факторы, так и изменение внешних условий. К несвязанным с болезнью факторам относится прежде всего изменение стиля жизни в условиях самоизоляции, которое сопровождается снижением физической активности и нарушением гигиены сна. Кроме того, отдельным негативным фактором выступает повышение уровня стресса в связи с угрозой жизни и здоровью, а также в связи с экономическими последствиями пандемии. Непосредственные эффекты новой коронавирусной инфекции в отношении центральной нервной системы изучены в настоящий момент неполно, однако есть основания полагать, что в увеличении распространенности психической и неврологической патологии вообще и нарушений сна в частности после перенесенного COVID-19 играют роль малоизученные нейротропные свойства вируса.
С учетом того, что с последствиями перенесенной новой коронавирусной инфекции чаще сталкиваются врачи первичного звена, основными требованиями к фармакологическим препаратам, назначаемым для коррекции инсомнии, выступают безопасность, простота назначения, быстрое наступление эффекта. При этом следует также оценивать наличие коморбидной психической патологии, проявлениями которой могут служить расстройства сна.

Ключевые слова: сон, COVID-19, постковидный синдром, инсомния, гипнотики, доксиламин

Для цитирования: Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г. Психиатрические и неврологические аспекты нарушения сна после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет*. 2022;16(2):70–75. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-70-75.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psychiatric and neurological aspects of sleep disturbance after coronavirus infection (COVID-19)

Ekaterina D. Spektor✉, https://orcid.org/0000-0003-0714-9476, Ekaterina.d.spektor@gmail.com
Mikhail G. Poluektov, https://orcid.org/0000-0001-6215-0918, polouekt@mail.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract
There are both scientific interest and practical value to study the medical consequences of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to its pandemic status and high prevalence of different complaints among COVID-19 survivors. These complaints are called “post-COVID” or “long COVID” syndrome. One of the frequent symptoms of post-COVID syndrome is sleep disturbances, predominantly insomnia. The article provides epidemiological data, pathogenesis, socioeconomic factors, and therapeutic approach to insomnia associated with post-COVID syndrome.
The increase of sleep disturbances prevalence in pandemic conditions has a comprehensive nature. It includes the disease consequences itself and change of lifestyle due to lockdown. The lifestyle change leads to physical activity decrease and inadequate sleep hygiene. Besides, the high stress level is also the reason for sleep disturbances. The direct effects of COVID-19 on the central nervous system are understudied at the moment. Nevertheless, there are reasons to suggest neurotropic characteristics of SARS-CoV-2 to underlie post-COVID neurological and psychiatric disturbances.
Taking into account that general practitioners are mainly addressed post-COVID complaints, the recommended hypnotics should be safe, easily prescribed, and highly effective. The probable presence of the psychiatric pathology should be also assessed because the sleep complaints might be its manifestation.

© Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г., 2022

Keywords: sleep, COVID-19, post-COVID syndrome, long COVID syndrome, insomnia, hypnotics, doxylamine

For citation: Spektor E.D., Poluektov M.G. Psychiatric and neurological aspects of sleep disturbance after coronavirus infection (COVID-19). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):70–75. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-70-75.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является стремительно распространяющейся респираторной инфекцией, впервые зарегистрированной в провинции Ухань Китайской Народной Республики в декабре 2019 г. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила COVID-19 статус пандемии. На момент написания статьи (декабрь 2021 г.) в мире зарегистрировано около 280 млн подтвержденных случаев заражения и 5,4 млн смертей вследствие новой коронавирусной инфекции. Долгосрочные последствия перенесенного COVID-19, в т. ч. со стороны нервной системы и психического здоровья, а также роль социоэкономических факторов, обусловленных введением ограничений и изменением привычных условий жизни, служат предметом активного изучения на данный момент [1].

Ключевой чертой клинической картины новой коронавирусной инфекции выступает развитие острого респираторного синдрома, которым, однако, спектр возможных проявлений заболевания не ограничивается [2]. Входными воротами инфекции являются, как правило, дыхательные пути, в которых вирусная частица связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) на поверхности эпителиальных клеток бронхов и альвеол. Данный тип рецепторов широко экспрессируется на многих клетках человеческого организма, в т. ч. на эндотелиоцитах, клетках кишечника, а также в нервной системе [3], что объясняет вовлеченность многих органов и систем в инфекционный процесс, склонность к тромбообразованию, а также развитие полиорганной недостаточности при тяжелых формах коронавирусной инфекции. Поражение нервной системы исходно протекает в рамках эндотелиальной дисфункции с нарушением функционирования на уровне нейроваскулярной единицы, к которому затем присоединяется изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что влечет за собой проникновение в центральную нервную систему провоспалительных цитокинов [3].

Самостоятельный интерес представляет т. н. постковидный синдром (post-COVID-19, а также long COVID-19), речь о котором научное сообщество начало вести во второй половине 2020 г., когда стали появляться и накапливаться данные о высокой частоте разнообразных жалоб, таких как чувство затрудненного дыхания, утрата обоняния и вкуса, а также жалоб психоневрологического и астенического характера у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции даже спустя многие месяцы после перенесенного заболевания [4, 5]. Одно из первых проспективных наблюдений за переболевшими COVID-19, в рамках которого в течение 6 мес. наблюдалось 1 733 пациента, прошедших стационарное лечение по поводу коронавирусной инфекции, было проведено C. Huang et al. [6]. По результатам данного наблюдения самыми частыми жалобами были общая слабость (63%) и нарушения сна (26%), а также тревога и сниженный фон настроения (23%), причем все перечисленные жалобы положительно коррелировали с тяжестью перенесенного заболевания.

В другом обсервационном исследовании, включившем 958 легко переболевших пациентов, было обнаружено, что спустя 4 мес. после перенесенного COVID-19 наиболее часто реконвалесцентов беспокоят одышка (8,6%), аносмия (12,4%), агевзия (11,1%), утомляемость и общая слабость (9,7%). По крайней мере один из этих симптомов отмечался через 4 и 7 мес. у 27,8 и 34,8% переболевших соответственно [7].

Таким образом, постковидным синдромом принято считать мультисистемный симптомокомплекс, развивающийся после прекращения действия собственно инфекционного агента и существенно снижающий качество жизни пациента [8]. Это состояние было внесено в Международную классификацию болезней МКБ-10 под кодом U09.9 («Состояние после COVID-19»). Спектр клинических проявлений синдрома достаточно широк и может включать в себя одышку и другие субъективные расстройства дыхания, аносмию и дизосмию, головную боль, общую слабость и другие проявления астеновегетативных нарушений, инсомнию, когнитивные расстройства, тревогу, депрессию [8]. Согласно срокам, предложенным Британским национальным институтом здоровья, симптомы, возникшие в рамках 4 нед. от начала заболевания, следует расценивать как соответствующие острому периоду, от 4 до 12 нед. – как продолжающийся симптоматический COVID-19, а постковидный синдром определяется как симптомы, возникающие во время или после острой фазы, не связанные напрямую с продолжающейся вирусной инфекцией и длящиеся свыше 12 нед. [9].

С одной стороны, постковидный синдром может рассматриваться как частный случай известных ранее постреанимационного и постсептического синдромов, имеющих сходный спектр клинических проявлений, в т. ч. когнитивные и психические расстройства [10–13]. С другой стороны, долгосрочные последствия COVID-19 описаны также у пациентов с легкими формами заболевания, в т. ч. получивших только амбулаторное лечение, что позволяет предполагать нозологическую самостоятельность данного синдрома, природа которого представляется на данный момент мультифакториальной [14].

НАРУШЕНИЯ СНА В РАМКАХ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА: РОЛЬ БОЛЕЗНИ И РОЛЬ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

Говоря о расстройствах сна как о последствиях перенесенной новой коронавирусной инфекции, следует также принимать во внимание, что сама по себе пандемия COVID-19 изменила показатели распространенности инсомнических расстройств в мире. Так, по данным метаанализа 44 популяционных исследований, проведенного H. Jahrami et al. [15], распространенность нарушений сна в общей популяции в Китае в условиях ограничений, обусловленных пандемией, составила 26,5%, в странах Европы – от 38 до 55%, причем более высокие показатели отмечались в подгруппе молодых лиц. Общемировая оценка распространенности инсомнии в условиях пандемии составляет 35,7% [15], при том что эпидемиологические данные, полученные до 2019 г., оценивали распространенность инсомнических жалоб в общей популяции от 9 до 15% [16].

Принимая во внимание то, что нарушения сна могут выступать проявлением большого числа психических нарушений как невротического, так и психотического уровня [17–19], а также уязвимость циркадианных ритмов при воздействии различных внешних стрессовых факторов [20], было бы ошибочно рассматривать их в отрыве от оценки заболеваемости психической патологией на фоне пандемии COVID-19. Изучение последствий эпидемий коронавирусных инфекций прошлых лет (тяжелый острый респираторный синдром – SARS, ближневосточный респираторный синдром – MERS) выявило развитие у 27–42% реконвалесцентов в качестве отдаленных последствий различных психических расстройств, среди которых посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, тревога, инсомния, астения и когнитивные нарушения [21].

Согласно полученным в настоящее время данным, сходный спектр отдаленных психоневрологических последствий наблюдается и у переболевших новой коронавирусной инфекцией: наиболее часто постковидный синдром включает в себя астению, головную боль, когнитивную дисфункцию (преимущественно в виде трудности концентрации внимания), депрессию, тревожные расстройства, инсомнию и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), при этом частота развития хотя бы одного психиатрического симптома варьирует от 25 до 56% [1, 22]. При этом не следует забывать, что существует значительное число внешних стрессовых факторов, связанных с пандемией и оказывающих влияние на развитие психопатологической патологии, в первую очередь тревожных и депрессивных расстройств. К ним можно отнести наличие потенциально угрожающей жизни ситуации с неопределенной продолжительностью, ограниченный доступ к медицинской помощи, в т. ч. с целью лечения не связанных с COVID-19 состояний, масштабные карантинные меры и вынужденную самоизоляцию, быстрое и фундаментальное изменение привычного жизненного уклада, неустойчивый информационный фон, изобилующий противоречивой информацией, отрицательное влияние пандемии на экономическую ситуацию [23].

Показано, что депрессия, тревога и инсомния нередко сопутствуют друг другу в рамках одной нозологии: в общей медицинской практике около 30% жалоб на инсомнию связано с тревожными расстройствами и около 16% – с аффективными нарушениями [24]. Исходя из этого, достаточно сложно оценить распространенность инсомнических расстройств как самостоятельной нозологической формы у реконвалесцентов COVID-19. Проведенные исследования оценивают распространенность инсомнии через 3 мес. после разрешения симптомов болезни в 30,8%, через 6 мес. такие жалобы имеют 26% реконвалесцентов, что в целом соответствует данным о распространенности инсомнии в общей популяции в условиях пандемии, обсужденным выше, и, по-видимому, имеет тесную связь с поведенческим фактором в условиях локдауна [6, 15, 25]. Режим самоизоляции существенно изменил существующий жизненный уклад у подавляющего большинства людей, в первую очередь изменения коснулись уровня физической активности, пищевых привычек, использования электронных устройств и режима сна – бодрствования с увеличением времени дневного сна, более позднего отхода ко сну и более длительного пребывания в постели в утренние часы. Подобный характер изменений быта не мог не повлиять на количественные и качественные характеристики ночного сна, и глобальная тенденция изменения этой стороны жизни даже получила отдельное название COVID-сомнии [26–28].

Тем не менее существуют также данные, свидетельствующие в пользу влияния непосредственно перенесенного заболевания на распространенность инсомнических жалоб. В исследовании, проведенном G. Orrù et al., включавшем 517 человек, сравнивалась распространенность инсомнии в группах испытуемых с различным COVID-статусом: не переносивших COVID-19, болеющих в настоящий момент, переболевших менее 1 мес. назад, 1, 2 и 3 и более месяца назад. В качестве инструмента диагностики использовался индекс тяжести инсомнии. Авторами было обнаружено, что переболевшие месяц и более назад имеют достоверно более высокий балл по этой шкале в сравнении с не переносившими COVID-19 испытуемыми [29].

ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПСИХИЧЕСКИХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Говоря о непосредственных поражающих эффектах коронавирусной инфекции в отношении центральной нервной системы, следует разделять прямое повреждение нервной ткани, последствия системного воспаления и цитокинового шторма, цереброваскулярные нарушения, последствия респираторной гипоксемии и влияние медикаментов, используемых для лечения COVID-19.

Рецепторы АПФ-2, к которым тропен возбудитель, экспрессируются на нейронах и клетках глии, по причине чего становится потенциально возможной нейроинвазия возбудителя, которая может осуществляться как гематогенным путем, так и через ольфакторные нейроны и решетчатую костную пластинку [3]. Развитие системного воспалитель-

ного ответа в виде цитокинового шторма, характеризующегося неадекватной массивной выработкой провоспалительных цитокинов, способствует изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера, активации микроглии, эксайтотоксичности посредством активации глутаматергической системы и последующему развитию оксидативных реакций, что усугубляет повреждение нервной ткани [3]. Было показано, что вероятность развития и тяжесть тревожных и депрессивных расстройств спустя 1 мес. после выздоровления положительно коррелируют с уровнем маркеров системного воспаления в остром периоде инфекции [30]. Последствия гипоксемии, наблюдаемой при тяжелом течении COVID-19 с развитием дыхательной недостаточности, также вносят свой вклад в развитие отдаленных нейропсихиатрических осложнений [3].

Появляются первые данные верификации гипотетических рассуждений о влиянии коронавирусной инфекции на нейрофизиологические процессы. С помощью метода позитронно-эмиссионной томографии был выявлен гипометаболизм в префронтальных отделах лобных долей обеих гемисфер, в правой височной доле головного мозга и билатерально в области моста, мозжечка и продолговатого мозга у пациентов с диагностированным постковидным синдромом в сравнении со здоровыми испытуемыми [31]. Также в отношении семейства коронавирусов получены экспериментальные данные об их способности к нейроинвазии, а также о способности сохраняться в лейкоцитах после выздоровления, что может поддерживать тлеющее нейровоспаление и частично объяснять затяжное течение [32, 33].

Клинические предикторы развития психоневрологических проявлений постковидного синдрома, в т. ч. инсомнии первичного или вторичного характера, включают в себя тяжесть острой фазы заболевания (необходимость искусственной вентиляции легких, системное воспаление, делирий, применение кортикостероидов и седативных средств, длительность госпитализации), резидуальную соматическую и неврологическую симптоматику (прежде всего одышку и болевые ощущения), отягощенный психиатрический и наркологический анамнез [22].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Несмотря на тот факт, что часть инсомнических нарушений, наблюдаемых в рамках постковидного синдрома, по-видимому, имеет тесную связь с тревожно-депрессивным расстройством, в Международной классификации нарушений сна (3-я версия, МКРС-3) от 2014 г., в отличие от предыдущих ее версий, не существует разделения инсомнии на первичную и вторичную формы [34]. Это связано с целесообразностью принципиально единого подхода к лечению инсомний вне зависимости от наличия и характера коморбидной и фоновой патологии. Такой подход в общих чертах подразумевает фармакотерапию с использованием препаратов различных групп, облегчающих засыпание, нормализацию гигиены сна и проведение когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И) в различных соотношениях в зависимости от длительности существования инсомнических жалоб.

Под КПТ-И понимают комплекс когнитивных и поведенческих техник, направленных на коррекцию дезадаптивных привычек и негативных убеждений, развивающихся и закрепляющихся при хронической инсомнии. Метаанализы продемонстрировали эффективность метода в отношении как первичной инсомнии, так и коморбидной (при психических и соматических заболеваниях, хроническом болевом синдроме) [35]. При инсомнии в рамках постковидного синдрома вклад поведенческих факторов, способствующих появлению и закреплению условно-рефлекторных механизмов инсомнии, представляется достаточно значительным. В этой связи целесообразно активное использование немедикаментозных методов лечения – нормализации гигиены сна и КПТ-И.

Показано, что сочетанное применение КПТ-И и фармакотерапии инсомнии позволяет достичь лучшего терапевтического эффекта по сравнению с каждым методом лечения в отдельности [36]. Выбор лекарственного препарата должен базироваться на симптомокомплексе, наблюдаемом у конкретного пациента, и учитывать коморбидную психическую патологию, проявлением которой могут быть жалобы на инсомнию. При изолированной инсомнии в арсенале врача существует множество лекарственных средств, различающихся по влиянию на структуру сна, аддиктивному потенциалу, необходимости рецептурного отпуска, влиянию на дневную активность.

С учетом того, что в симптомокомплекс постковидного синдрома, помимо психоневрологических проявлений, входят также жалобы соматического характера и общая слабость, следует избегать назначения препаратов, вызывающих дневную сонливость и усугубляющих астеническую симптоматику, таких как бензодиазепины, нейролептики и антидепрессанты с седативным эффектом (при отсутствии показаний со стороны аффективной сферы). Среди других средств, рекомендуемых для лечения инсомнии [37], небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (Z-препараты), антигистаминные препараты и мелатонин, а также препараты растительного происхождения, которые, однако, не имеют доказательств клинической эффективности [38].

Z-препараты (золпидем, зопиклон, залеплон) имеют хороший профиль переносимости, не сопряжены с высоким риском формирования лекарственной зависимости и оказывают существенно меньшее влияние на структуру сна [39]. Использование Z-препаратов в клинической практике затруднено ввиду отнесения их к сильнодействующим психотропным лекарственным средствами с соответствующими ограничениями при их назначении.

Доксиламин является блокатором H1-подтипа центральных гистаминовых рецепторов, обладает седативным и снотворным действием. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2 ч после приема, период полувыведения T1/2 составляет около 10 ч, а длительность действия – 6–8 ч. Прием доксиламина за 0,5–1 ч до сна сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, при этом не оказывая влияния на структуру сна [40]. Запатентованная форма препарата Валокордин®-Доксиламин (производитель Krewel Meuselbach, GmbH,

Германия) является раствором доксиламина на спиртовой основе с добавлением мятного масла, выпускается в виде капель для приема внутрь. Препарат назначается в качестве симптоматического лечения периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет.

Препараты мелатонина, представляющие собой синтетические аналоги гормона эпифиза, широко представлены на фармакологическом рынке и активно используются в клинической практике. Эти средства не изменяют структуру ночного сна, улучшают засыпание и качество ночного сна, имеют благоприятный профиль переносимости и не оказывают влияния на дневное функционирование. Показано, что гипнотический эффект мелатонина возрастает при снижении его эндогенной продукции. В отечественных рекомендациях по лечению инсомнии использование пролонгированных форм мелатонина имеет уровень доказательности IA для людей старше 55 лет, применение мелатонина других форм и/или для других возрастных групп – IIБ [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получено достаточно данных наблюдательных исследований, оценивающих распространенность инсомнии в структуре постковидного синдрома, однако ее природа представляется гетерогенной. По-видимому, в одних случаях инсомнию можно расценивать как проявление тревожно-депрессивного расстройства, распространенность которого также достаточно высока среди реконвалесцентов COVID-19 и обусловлена воздействием социально-экономических факторов и биологических причин при наличии индивидуальной предиспозиции. В других случаях инсомния может иметь условно-рефлекторную природу и быть связанной в большей степени с изменением привычного поведения в условиях локдауна, нежели чем с перенесенным инфекционным процессом. Возможно и самостоятельное развитие инсомнии как следствие перенесенного заболевания или как сочетание последствий заболевания и измененного жизненного уклада. Выяснение структуры инсомнических расстройств в условиях пандемии представляется довольно затруднительным. В то же время с практической точки зрения инсомния заслуживает внимания как самостоятельный симптом, снижающий качество жизни пациента независимо от вызвавших его причин и лежащих в основе патофизиологических механизмов.

Поступила / Received 09.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2022
Принята в печать / Accepted 28.01.2022

Список литературы / References

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601–615. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.
2. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017–1032. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3.
3. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., Pramanik B.K., Kirsch C., Kuzniecky R.I. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020;17:231. https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0.
4. Carfì A., Bernabei R., Landi F., Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
5. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993–998. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1.
6. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
7. Augustin M., Schommers P., Stecher M., Dewald F., Gieselmann L., Gruell H. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122.
8. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T. a Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021:1–9. https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3.
9. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768.
10. Mostel Z., Perl A., Marck M., Mehdi S.F., Lowell B., Bathija S. et al. Post-sepsis syndrome – an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. *Mol Med.* 2019;26:6. https://doi.org/10.1186/s10020-019-0132-z.
11. Stam H.J., Stucki G., Bickenbach J., European Academy of Rehabilitation Medicine. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: a Call for Action. *J Rehabil Med.* 2020;52:jrm00044. https://doi.org/10.2340/16501977-2677.
12. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(1):61–69. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70246-2.
13. Rattray J., Johnston M., Wildsmith J.W. The intensive care experience: development of the ICE questionnaire. *J Adv Nurs.* 2004;47(1):64–73. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2004.03066.x.
14. Hoffer E.P. Long COVID: Does It Exist? What Is It? We Can We Do For Sufferers? *Am J Med.* 2021;134(11):1310–1311. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.05.023.
15. Jahrami H., BaHammam A.S., Bragazzi N.L., Saif Z., Faris M., Vitiello M.V. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis. *J Clinical Sleep Medicine.* 2021;17(2):299–313. https://doi.org/10.5664/jcsm.8930.
16. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6:97–111. https://doi.org/10.1053/smrv.2002.0186.
17. Smolík P. Significance of sleep and sleep disorders in psychiatry. *Cas Lek Cesk.* 2019;158(5):193–199. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31703531.
18. Rumble M.E., White K.H., Benca R.M. Sleep Disturbances in Mood Disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2015;38(4):743–759. https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.006.
19. Roehrs T.A., Roth T. Sleep Disturbance in Substance Use Disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2015;38:793–803. https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.008.
20. Agorastos A., Olff M. Sleep, circadian system and traumatic stress. *Eur J Psychotraumatol.* 2021;12:1956746. https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1956746.
21. O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med (Lond).* 2021;21:e68–70. https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0204.
22. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS8 CoV82. *Современная терапия психических расстройств.* 2021;(3):2–23. https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001.
Mosolov S.N. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Therapy of Mental Disorders.* 2021;(3):2–23. (In Russ.) https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001.
23. Medvedev V.E., Dogotar O.A. COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions. *RJTAO.* 2020;12:4–10. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-4-10.
24. Бузунов Р.В., Назаренко И.В. *Диагностика и лечение нарушений сна в практике терапевта.* М.; 2009. 13 с. Режим доступа: https://buzunov.ru/wp-content/uploads/2011/07/Narusheniya-sna-v-praktike-terapevta_Metodicheskie-rekomendatsii-DZ-g.-Moskvyi-1.pdf.
Buzunov R.V., Nazarenko I.V. *Diagnostic and treatment of sleep disturbances in general practice.* Moscow; 2009. 13 p. (In Russ.) Available at: https://buzunov.ru/wp-content/uploads/2011/07/Narusheniya-sna-v-praktike-terapevta_Metodicheskie-rekomendatsii-DZ-g.-Moskvyi-1.pdf.
25. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81:e4–6. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029.
26. Gupta R., Pandi-Perumal S.R. COVID-Somnia: How the Pandemic Affects Sleep/Wake Regulation and How to Deal with it? *Sleep Vigil.* 2020:1–3. https://doi.org/10.1007/s41782-020-00118-0.
27. Bhat S., Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep Med.* 2021:S1389-9457(21)00403-2. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.021.
28. İnönü Köseoğlu H. COVID-19 pandemic and sleep disorders: COVID-somnia. *Tuberk Toraks.* 2021;69:387–391. https://doi.org/10.5578/tt.20219711.
29. Orrù G., Bertelloni D., Diolaiuti F., Mucci F., Di Giuseppe M., Biella M. et al. Long-COVID Syndrome? a Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare (Basel).* 2021;9:575. https://doi.org/10.3390/healthcare9050575.
30. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., Poletti S., Vai B., Bollettini I. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037.

31. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P., Kaphan E., Bregeon F., Tissot-Dupont H. et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:2823–2833. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4.
32. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol.* 2000;74:8913–8921. https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
33. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M. et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019;12:E14. https://doi.org/10.3390/v12010014.
34. Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. https://doi.org/10.1378/chest.14-0970.
35. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26:675–700. https://doi.org/10.1111/jsr.12594.
36. Morin C.M., Vallières A., Guay B., Ivers H., Savard J., Mérette C. et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(19):2005–2015. https://doi.org/10.1001/jama.2009.682.
37. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.).* 2016;(2):41–51. Режим доступа: https://www.rnmot.ru/public/uploads/2020/RNMOT/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BE%D0%BC%D0%BD%D0%B8%D0%B8.pdf.
Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M., Verbitskiy E.V., Zakharov A.V., Kel'manson I.A. et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.).* 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: https://www.rnmot.ru/public/uploads/2020/RNMOT/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BE%D0%BC%D0%BD%D0%B8%D0%B8.pdf.
38. Culpepper L., Wingertzahn M.A. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: a Systematic Review of Efficacy and Safety. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2015;17(6):10.4088/PCC.15r01798. https://doi.org/10.4088/PCC.15r01798.
39. Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):28–35.https://doi.org/10.17116/jnevro201911904228.
Melnikov A.Yu. Acute insomnia: natural course and correction modalities. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(4):28–35. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro201911904228.
40. Vande Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc.* 2012;52(6):e210-e219. https://doi.org/10.1331/JAPhA.2012.12051.

Информация об авторах:

Спектор Екатерина Дмитриевна, врач-невролог, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; Ekaterina.d.spektor@mail.ru

Полуэктов Михаил Гурьевич, к.м.н., доцент, заведующий отделением медицины сна, Университетская клиническая больница №3, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; polouekt@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina D. Spektor, Neurologist, Postgraduate Student of the Chair of Neurology and Neurosergary, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; Ekaterina.d.spektor@mail.ru

Mikhail G. Poluektov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Sleep Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; polouekt@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-76-84

Оригинальная статья / Original article

Динамика вегетативных, инсомнических и нейропсихологических проявлений в процессе терапии постковидного синдрома

Е.А. Александрова[1]✉, dalex1970@mail.ru, **Е.В. Паршина**[2], **И.В. Бородачева**[2], **В.С. Юлин**[2], **А.Г. Суслов**[2], **К.М. Беляков**[1], **С.В. Фомин**[2]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

[2] Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

Введение. Астения, вегетативные проявления, нарушения сна и психоэмоционального фона – спутники перенесенной коронавирусной инфекции, вопрос медикаментозной коррекции которых в настоящее время особенно актуален. Указанные симптомы в течение длительного времени нарушают привычный образ жизни пациентов, а в особых случаях приводят к нетрудоспособности.

Цель исследования. Изучить психические, соматоформные и когнитивные аспекты тревожных расстройств после коронавирусной инфекции в процессе лечения тофизопамом (Грандаксин®) по 150 мг/сут.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, у которых после окончания лечения по поводу основного заболевания были жалобы, позволяющие предполагать наличие тревожного расстройства. Для оценки уровня тревоги использовалась шкала Гамильтона (HAM-A). Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя 2, 4 и 6 нед. терапии.

Результаты и обсуждение. До начала терапии у всех больных отмечался общий высокий уровень тревоги: средний балл по HAM-A составлял 31,4 ± 2,92 балла. По окончании терапии Грандаксином® у всех больных отмечалось снижение уровня тревоги: в среднем 12,08 ± 2,27 балла по HAM-A ($p < 0,001$). Максимальное снижение выраженности вегетативных расстройств было отмечено к концу 6-й нед. терапии Грандаксином®. Так, показатель данной субшкалы уменьшился более чем в 2 раза: с 2,46 ± 0,54 до 1,05 ± 0,28 балла ($p < 0,001$). Степень выраженности инсомнии в течение 6 нед. терапии Грандаксином® уменьшилась с 2,56 ± 0,54 до 0,96 ± 0,45 балла ($p < 0,001$).

Заключение. Нарушения психоэмоционального фона (чаще в виде повышения тревожности), расстройства сна, вегетативные нарушения, астенический синдром значительно влияют на качество жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Вовлечение структур вегетативной нервной системы и центральных структур, регулирующих ГАМК-ергическую трансмиссию, приводит к значимым вегетативным сбоям, что требует патогенетически обоснованной лекарственной коррекции данных нарушений.

Ключевые слова: астения, тревога, вегетативные нарушения, расстройства сна, COVID-19, тофизопам

Для цитирования: Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Юлин В.С., Суслов А.Г., Беляков К.М., Фомин С.В. Динамика вегетативных, инсомнических и нейропсихологических проявлений в процессе терапии постковидного синдрома. *Медицинский совет.* 2022;16(2):76–84. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-76-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of vegetative, insomnia and neuropsychological manifestations during the treatment of post-COVID syndrome

Ekaterina A. Alexandrova✉, dalex1970@mail.ru, **Elena V. Parshina**[2], **Irina V. Borodacheva**[2], **Vadim S. Yulin**[2], **Alexander G. Suslov**[2], **Kirill M. Beliakov**[1], **Sergey V. Fomin**[2]

[1] Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

[2] N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

Introduction. Asthenia, vegetative manifestations, sleep disturbances and psycho-emotional background are companions of the coronavirus infection, the issue of drug correction of which is especially relevant. These symptoms disrupt the habitual way of life of patients for a long time, and in special cases lead to disability.

Aim. To study the mental, somatoform and cognitive aspects of anxiety disorders after coronavirus infection during treatment with tofisopam (Grandaxin®) 150 mg/day.

Materials and methods. The study included patients who had experienced a new coronavirus infection, who, after the end of treat-

© Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Юлин В.С., Суслов А.Г., Беляков К.М., Фомин С.В., 2022

ment for the underlying disease, had complaints suggesting the presence of an anxiety disorder. The Hamilton scale was used to assess the level of anxiety. Examination of patients was carried out before the start of treatment, after 2, 4 and 6 weeks of therapy.
Results and discussion. Prior to the start of therapy, all patients had an overall high level of anxiety: the average HAM-A score was 31.4 ± 2.92 points. At the end of Grandaxin® therapy, all patients showed a decrease in the level of anxiety: the average HAM-A score was 12.08 ± 2.27 points ($p < 0.001$). The maximum decrease in the severity of vegetative disorders was noted by the end of the 6th week of therapy with Grandaxin®. Thus, the indicator of this subscale decreased by more than 2 times – from 2.46 ± 0.54 to 1.05 ± 0.28 points ($p < 0.001$). The severity of insomnia during six weeks of therapy with Grandaxin® decreased from 2.56 ± 0.54 to 0.96 ± 0.45 points ($p < 0.001$).
Conclusion. Psycho-emotional disorders (more often in the form of increased personal anxiety), sleep disorders, vegetative disorders, asthenic syndrome significantly affect the quality of life of patients who have had a new coronavirus infection. Involvement of the structures of the autonomic nervous system and central structures that regulate GABAergic transmission leads to significant vegetative failures, which requires pathogenetically substantiated drug correction of these disorders.

Keywords: asthenia, anxiety, autonomic disorders, sleep disorders, COVID-19, tofisopam

For citation: Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Yulin V.S., Suslov A.G., Beliakov K.M., Fomin S.V. Dynamics of vegetative, insomnia and neuropsychological manifestations during the treatment of post-COVID syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):76–84. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-76-84.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) вызвала беспрецедентную заболеваемость и смертность во всем мире. Ученые многих стран начали изучать COVID-19 и влияние карантинных мер на соматическое и психическое здоровье, на психологическое благополучие населения.

Проблемы вегетативных и инсомнических нарушений, тревоги, депрессии при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также в постковидном периоде описаны в клинических рекомендациях и многочисленных систематических обзорах [1–16]. В метаанализе с участием 62 382 участников в 19 исследованиях стресс был определен как наиболее распространенное последствие пандемии COVID-19 для психического здоровья (48,1%), за ним следовали депрессия (26,9%) и тревога (21,8%) [17–19].

Медицинские работники, работающие над борьбой с COVID-19, в большей степени страдают от психических расстройств, связанных с депрессией, тревогой, бессонницей, стрессом и косвенными травмами, чем другие профессиональные группы [13–15, 20]. В метаанализе с участием 10 267 медицинских работников из «красных зон» депрессия была обнаружена у 31,5% представителей этого класса [17, 19].

В исследованиях зарубежных авторов описано большое число механизмов вегетативной дисфункции, развивающихся при постковидном синдроме [21]. Поражение вегетативной нервной системы может являться причиной длительных постковидных нарушений [22, 23]. Гиперстимуляции симпатической нервной системы при COVID-19 способствует высокий уровень ангиотензина II, который возникает в результате дисбаланса между ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) и ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) [24–30]. Подавление АПФ-2 вирусом SARS-CoV-2 в ядре солитарного тракта из-за нейроинвазивного эффекта SARS-CoV-2 может еще больше увеличить продукцию ангиотензина II и симпатическую стимуляцию [31, 32]. В этом контексте высокие уровни циркулирующих катехоламинов могут отражать симпатическую нейтрофилию и дисфункцию Т-лимфоцитов при COVID-19 [33–38]. Активация парасимпатической нервной системы (ПСНС) связана с ингибированием высвобождения фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) из активированных макрофагов [39]. Имеются данные о значительной дисфункции периферической симпатической нервной системы (СНС) с доминирующим эффектом СНС из-за вовлечения ствола мозга, при этом стимуляция парасимпатических структур может улучшить прогноз COVID-19 [40, 41]. Активация симпатической нервной системы как реакция на стресс осуществляется при посредстве нейропилина-1 (NRP-1) [42–44]. Сверхэкспрессия NRP-1 в ЦНС во время инфекции SARS-CoV-2 способствует ингибированию противовоспалительного Fas-лиганда с последующим нейровоспалением и последующей дисфункцией вегетативной нервной системы и это может быть потенциальным механизмом «симпатического шторма» [45]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, связаны ли вегетативные расстройства после COVID-19 с аутоиммунитетом, и какой тип антител или цитокинов может опосредовать аутоиммунный и/или воспалительный процесс, встречающийся не только при тяжелом течении COVID-19 [46, 47].

При COVID-19 неврологические, иммунологические и респираторные дисфункции могут в конечном итоге вызвать астенический синдром или хроническую усталость, которые включают в себя как когнитивные, так и нервно-мышечные аспекты [48]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали дисбаланс между ГАМК-ергической и дофаминергической передачей в патогенезе «синдрома хронической усталости» и астении [49–56].

Таким образом, на сегодняшний день является актуальной проблема выбора оптимального терапевтического воздействия на нейромедиаторные системы с целью нормализации функционирования нервной системы

и дальнейшего регресса астенического синдрома, тревожных, вегетативных и инсомнических нарушений.

Обоснованием исследования влияния тофизопама (Грандаксин®) на различные аспекты тревожных нарушений после COVID-19 является то, что бензодиазепины, в частности, лоразепам, применяются даже для купирования проявлений делирия у больных с COVID-19 в острый период, также подобные препараты входят в клинические рекомендации. Было показано, что для пациентов с COVID-19 и тяжелым возбуждением использование лоразепама в сочетании с антипсихотическими средствами может способствовать усилению седативного эффекта и снижению риска экстрапирамидных симптомов [57]. Препараты бензодиазепинового ряда обладают широким спектром действия, включая анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий и мягкий анальгетический эффекты [58, 59]. Актуальной задачей является поиск лекарственных средств, не отличающихся по эффективности от бензодиазепиновых анксиолитиков, но при этом лишенных их недостатков [59]. Грандаксин® входит в ряд стандартов первичной медико-санитарной и специализированной помощи, например, при абстинентном, амнестическом состояниях и при острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ [60].

Цель исследования – изучить динамику психических, соматоформных и когнитивных аспектов тревожных расстройств после COVID-19 в процессе лечения Грандаксином®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования выполнялись на базе Нижегородской областной клинической больницы имени Н.А. Семашко. В исследовании принимали участие 50 пациентов, перенесших COVID-19, у которых спустя 4 нед. после окончания лечения по поводу основного заболевания были жалобы, позволяющие предполагать наличие у таких пациентов тревожного расстройства.

Работа носила характер открытого проспективного наблюдательного исследования. Дизайн исследования предполагал включение в группу мужчин и женщин в возрасте от 33 до 66 лет, у которых было диагностировано тревожное расстройство (ТР) с уровнем тревоги не менее 17 баллов по шкале Гамильтона. Данная шкала позволяет обнаружить не только собственно аффективные, но и психосоматические нарушения [61]. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Во время наблюдения и за 3 мес. до включения в исследование пациенты не получали вегетотропные и психотропные препараты. Грандаксин® назначался в суточной дозе 150 мг, разделенной на 2 приема, в течение 6 нед. Уровень тревоги оценивался по шкале Гамильтона. Шкала тревоги Гамильтона (HAM-A – Hamilton Anxiety Scale) – это клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожного расстройства пациента, состоящая из 14 показателей, каждый из которых определяется рядом симптомов: тревожное настроение, напряжение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, депрессивное настроение, соматические мышечные симптомы, соматические сенсорные симптомы, сердечно-сосудистые, респираторные, гастроинтестинальные, мочеполовые и вегетативные симптомы, поведение при осмотре.

В шкале тревоги Гамильтона каждый показатель оценивался по 5-балльной шкале от 0 (симптом отсутствует) до 4 баллов (тяжелая степень выраженности симптома). Заполнение HAM-A происходило в процессе структурированного интервью с больным, во время которого шел сбор анамнеза и, одновременно, проводилось наблюдение за поведением и другими невербальными проявлениями исследуемых психоэмоциональных нарушений. Самим пациентам шкала не предъявлялась, прямые вопросы не задавались. Для получения общего балла, отражающего уровень тяжести тревожного расстройства, проводилось сложение баллов по всем пунктам. Кроме того, отдельно оценивались первые 6 пунктов шкалы как проявления тревоги в психической сфере, а остальные 8 – как проявления тревоги в соматической сфере. Динамика каждого из показателей субшкалы в процессе терапии анализировалась отдельно. Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя 2, 4 и 6 нед. терапии.

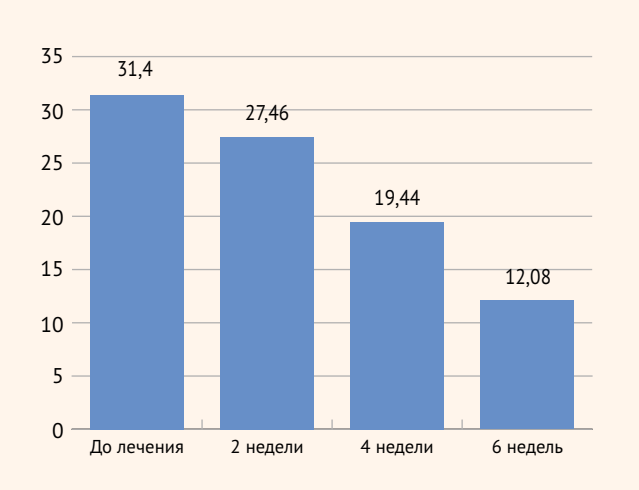
Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Excel и SPSS. Для характеристики полученных данных использовались критерии описательной статистики: среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение. Проводилась оценка различия средних показателей для 2 групп с применением критерия Вилкоксона. Различие считалось статистически достоверным при $p < 0{,}001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

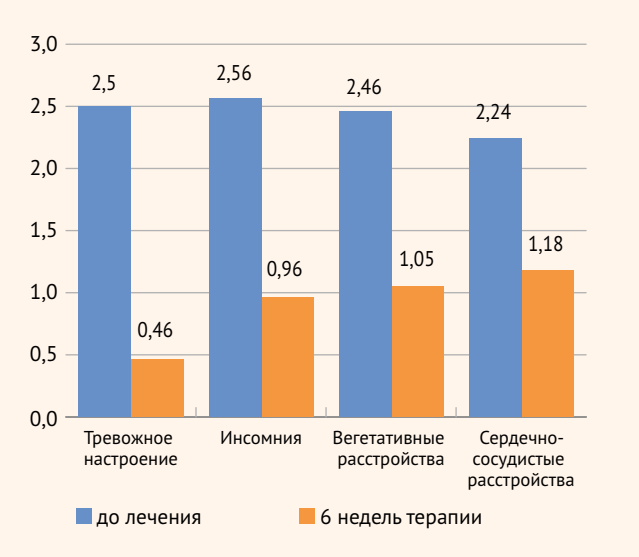
Оценка влияния Грандаксина® на психические и соматические проявления тревоги в процессе реабилитации у больных после COVID-19 проводилась с помощью HAM-A. До начала терапии Грандаксином® у всех больных отмечался общий высокий уровень тревоги: средний балл по HAM-A составил 31,4 ± 2,92 балла. Спустя 2 нед. уровень тревоги снизился на 12% (27,46 ± 2,52 балла). После 4 нед. приема средний балл по HAM-A составил 19,44 ± 2,34, что на 38% меньше исходного уровня. По окончании 6 нед. терапии Грандаксином® у всех больных отмечалось снижение уровня тревоги: средний балл по HAM-A равнялся 12,08 ± 2,27 балла. При оценке различия средних показателей для 2 групп с использованием критерия Вилкоксона были получены достоверные результаты ($p < 0{,}001$) снижения суммарного балла по HAM-A спустя 2, 4 и 6 нед. Динамика баллов у каждого пациента по HAM-A представлена на *рис. 1*.

Следует отметить, что до начала терапии суммарный балл по шкале HAM-A составлял от 26 до 37 баллов, а спустя 6 нед. терапии препаратом Грандаксин® суммарный балл составил от 7 до 18 баллов, что свидетельствует о двукратном снижении. Кроме того, необходимо отметить изменения по отдельным субшкалам (*рис. 2*).

● ***Рисунок 1.*** Динамика суммарного балла по шкале HAM-A в процессе терапии препаратом Грандаксин®
● ***Figure 1.*** Changes in total scores measured using the HAM-A sale in patients receiving Grandaxin®



● ***Рисунок 2.*** Результаты терапии Грандаксином® по отдельным субшкалам
● ***Figure 2.*** Grandaxin® therapy outcomes according to individual subscales



Так, спустя 6 нед. терапии показатель «тревожное настроение» уменьшился с 2,5 ± 0,5 до 0,46 ± 0,5 балла ($p < 0,001$). Данный факт показывает высокую эффективность препарата и делает его практически незаменимым в купировании тревожных расстройств, особенно учитывая насколько часто встречаются нарушения психического здоровья при постковидном синдроме.

До начала терапии Грандаксином® у большинства больных (70%) наблюдались выраженные нарушения сна, проявляющиеся в затруднениях засыпания, нарушения поддержания сна, частых пробуждениях, поверхностном сне, чувстве неудовлетворенности сном. К концу 2-й недели терапии Грандаксином® уменьшились только выраженные нарушения сна. При нарушениях сна средней выраженности положительной динамики в этой группе больных в течение 2-недельного курса достичь не удалось. Показатели субшкалы «инсомния» имели выраженную динамику с последовательным уменьшением значений с 2,56 ± 0,54 балла в начале терапии до 2,04 ± 0,19 балла ($p < 0,001$) спустя 2 нед., 1,52 ± 0,5 балла ($p < 0,001$) после 4 нед. и достигли 0,96 ± 0,45 балла ($p < 0,001$) при завершении терапии Грандаксином®. Степень выраженности инсомнии в течение 6 нед. терапии уменьшилась с 2,56 ± 0,54 до 0,96 ± 0,45 балла ($p < 0,001$). Нормализацию структуры и качества сна к концу 6-й нед. от начала лечения отмечали 20% больных (10 человек), у 10% пациентов нарушения сна оставались на уровне средней тяжести. У большинства больных не удалось достичь такого качества сна, как до COVID-19, однако у пациентов появилось чувство удовлетворенности сном, исчезло нарушение поддержания сна, восстановился утренний сон, хотя и сохранилось затруднение засыпания.

Вегетативные нарушения до начала лечения Грандаксином® были преимущественно представлены терморегуляционными изменениями, плохой переносимостью жары и холода, наличием «приливов», ознобом. После курса лечения Грандаксином® наиболее важным для пациентов было исчезновение субъективного проявления «озноба» и жара. Пациенты перестали в течение дня многократно проводить термометрию. Выраженность вегетативных расстройств прогрессивно снижалась сначала до 2,04 ± 0,45 балла ($p < 0,05$) после 2 нед., а спустя 4 нед. до 1,64 ± 0,48 балла ($p < 0,05$). Максимальное снижение выраженности вегетативных расстройств отмечено к концу 6-й нед. Так, показатель данной субшкалы уменьшился более чем в 2 раза: с 2,46 ± 0,54 до 1,05 ± 0,28 балла ($p < 0,001$).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в рамках соматоформной вегетативной дисфункции до начала терапии Грандаксином® проявлялись тахикардией, сердцебиениями, ощущением перебоев в работе сердца, чувством пульсации сосудов, лабильностью артериального давления. Динамика показателей субшкалы «сердечно-сосудистые симптомы» не была столь отчетливой. Так, к концу 2-й нед. терапии показатель составил 2,14 ± 0,53 балла ($p > 0,05$), а после 4-й нед. терапии – 1,48 ± 0,6 балла ($p > 0,05$). Однако по окончании терапии частота сердечно-сосудистых расстройств снизилась в 2 раза с 2,24 ± 0,55 до 1,18 ± 0,5 балла ($p < 0,001$). Отмечалось уменьшение частоты сердцебиений, неприятных ощущений в грудной клетке, приступов одышки и «нехватки воздуха». Однако только у 5 пациентов сердечно-сосудистые нарушения полностью купировались. По окончании курса терапии Грандаксином® у большинства больных сохранились склонность к тахикардии и нестабильность артериального давления при уменьшении субъективных кардиальных симптомов и уменьшении их эмоциональной окрашенности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, получавшие лечение Грандаксином®, обратились по поводу тревожных нарушений спустя 4 нед. после окончания лечения по поводу COVID-19. Тревожные расстройства отчетливо негативно влияли

на качество жизни больных в целом и трудоспособность в частности. Модификации образа жизни, в т. ч. увеличение продолжительности отдыха, отказ от некоторых видов деятельности на протяжении 4 нед. после перенесенной COVID-19, не приводили к уменьшению выраженности тревожных расстройств. Тревожные нарушения, обнаруженные у пациентов, перенесших COVID-19, носили отчетливый соматоформный характер и включали в себя выраженные вегетативные и диссомнические нарушения. Обнаруженные нарушения позволяют говорить о том, что выявленное в настоящем исследовании тревожное расстройство может протекать в рамках постковидного синдрома или «лонг-ковида». Термин «лонг-ковид» был впервые использован E. Perego в мае 2020 г. Это понятие скоро стало использоваться для описания наличия различных симптомов даже через несколько недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2 безотносительно к вирусному статусу. В зависимости от продолжительности симптомов постковид можно разделить на 2 стадии: постострый COVID-19, когда симптомы продолжаются более 3 нед., но менее 12 нед., и хронический COVID-19, когда симптомы продолжаются более 12 нед. Общими симптомами у людей с длительным заболеванием являются сильная усталость, одышка, кашель, боль в груди, учащенное сердцебиение, головная боль, боль в суставах, миалгия и слабость, бессонница, покалывание, диарея, сыпь или выпадение волос, нарушение равновесия и походки, нейрокогнитивные нарушения, проблемы с памятью и концентрацией внимания, а также ухудшение качества жизни. У больных может присутствовать один или несколько симптомов [62–64].

Обсуждаются различные механизмы постковидного синдрома, в числе которых повышенные уровни провоспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6 и D-димера), лимфопения, неадекватная церебральная перфузия и дисфункция вегетативной нервной системы [64]. Механизм мышечной астении объясняется оксидативным и нитрозативным стрессом, нарушением выработки белков теплового шока [62]. Проникновение провоспалительных цитокинов в ЦНС, их производство активированной микроглией при COVID-19 приводят к снижению уровня гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге у больных, дисбалансу между уровнем гамма-аминомасляной кислоты и глутамата у перенесших COVID-19. Более того, исследование, проведенное с использованием транскраниальной магнитной стимуляции, подтвердило снижение ГАМК-ергической активности у пациентов с постковидным синдромом [49, 65–70].

В терапии пациентов с постковидным синдромом значительное место уделяется физической и психологической реабилитации [63, 64], в то же время, учитывая выявленные в различных исследованиях механизмы возникновения постковидного синдрома с вовлечением ГАМК-ергической системы и нитроксидергической системы, требуется фармакологическая терапия постковидного синдрома. Уменьшение выраженности вегетативных расстройств и тревожных нарушений после применения тофизопама в рамках постковидного синдрома объясняется положительным влиянием Грандаксина® на ГАМК-ергическую и нитроксидергическую системы ЦНС.

Нарушения сна широко распространены среди лиц, перенесших COVID-19. Их распространенность достигает 34–40% [69–78], что соответствует полученным нами результатам: у 2/3 пациентов, обратившихся в клинику по поводу тревоги, отмечались расстройства сна. Это связывают с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и негативным влиянием провоспалительных цитокинов, в частности синтазы оксида азота [69]. Таким образом, положительное влияние Грандаксина® на качество и структуру сна может быть объяснено положительным влиянием на нитроксидергическую систему ЦНС. Полученные нами результаты согласуются с проведенными ранее в различных странах исследованиями, показывающими высокую распространенность нейропсихологических и соматоформных нарушений у лиц, перенесших COVID-19. Следует подчеркнуть, что согласно литературным данным в возникновении тревожных расстройств при коронавирусной инфекции имеют большое влияние социальные факторы [79, 80]. Патологическое воздействие на ЦНС со стороны SARS-CoV-2 является неоспоримым для большого числа исследователей в этой области. В патогенезе неврологических нарушений при COVID-19 играет роль как патологическое влияние провоспалительных циокинов, так и прямое нейротропное действие вируса.

Несмотря на то, что механизмы вирусной инвазии различны, для возникновения кардиологических симптомов имеет значение поражение циркумвентрикулярных образований [62, 81–85]. Нейротропизм коронавируса SARS-CoV-2 в сочетании с патологическим действием цитокинов и дизиммуными реакциями может приводить к тяжелым неврологическим нарушениям [86–89]. В то же время даже при отсутствии тяжелого течения COVID-19 около 40% переболевших страдают от различных постковидных нарушений. Полученные нами результаты (высокая обращаемость по поводу тревожных нарушений и значительная их выраженность спустя длительное время после окончания острого периода болезни) согласуются с данными исследований о длительном течении постковидных нарушений («лонг-ковид»), что требует специальных мер здравоохранения для сохранения общественного здоровья [62, 83, 89].

Таким образом, проведение терапии тревожных нарушений у пациентов после COVID-19 стало не только необходимым компонентом комплексной реабилитации этих больных, но и было патогенетически обоснованным. Положительное влияние Грандаксина® может быть определено его положительным вегетотропным влиянием, связанным с улучшением метаболизма ГАМК, так и положительным влиянием на нитроксидергическую систему, активация которой в ЦНС может иметь решающее значение в возникновении тревоги при постковидном синдроме. Возникающие эффекты от приема препарата обусловлены стимуляцией в мозге бензодиазепиновых рецепторов. Анксиолитическое действие связано с влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы, что выражается в снижении эмоционального напряжения,

уменьшении тревоги, страха, беспокойства вне зависимости от патогенетических механизмов тревоги, которые при COVID-19 могут быть различными. Успокоительный эффект обусловлен влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса. Он проявляется в сокращении симптоматики невротического происхождения (тревоги, страха), что особенно важно для тревожных нарушений, связанных с социальными последствиями COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате терапии Грандаксином® у пациентов с тревогой после перенесенной коронавирусной инфекции было отмечено выраженное снижение ее уровня. Так, средний балл по HAM-A до лечения составлял 31,4 ± 2,92 балла. По окончании 6 нед. терапии Грандаксином® у всех пациентов отмечалось более чем двукратное снижение уровня тревоги: средний балл по HAM-A составил 12,08 ± 2,27 балла. При оценке различия средних для 2 групп показателей (критерий Вилкоксона) были получены достоверные результаты ($p < 0,001$) снижения суммарного балла по HAM-A по истечении 6 нед. терапии Грандаксином®. Максимальное снижение выраженности вегетативных расстройств отмечено к концу 6-й нед. терапии. Так, показатель данной субшкалы уменьшился более чем в 2 раза с 2,46 ± 0,54 до 1,05 ± 0,28 балла ($p < 0,001$). Особенно выраженное влияние отмечено на эмоциональную окрашенность вегетативных нарушений. Степень выраженности инсомнии в течение 6 нед. терапии Грандаксином® уменьшилась с 2,56 ± 0,54 до 0,96 ± 0,45 балла ($p < 0,001$). Несмотря на сложности восстановления всех качественных характеристик сна, у пациентов появилось чувство удовлетворенности сном, исчезло нарушение поддержания сна, восстановился утренний сон, хотя и сохранялось затруднение засыпания.

Таким образом, учитывая патогенез постковидных нарушений, обусловленных как социальными последствиями, так и непосредственным воздействием инфекции с вовлечением структур вегетативной нервной системы и центральных структур, регулирующих ГАМК-ергическую трансмиссию, применение тофизопама является патогенетически обоснованным для терапии постковидных астено-вегетативных и тревожных нарушений.

Поступила / Received 25.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022
Принята в печать / Accepted 22.02.2022

Список литературы / References

1. Карпенко О.А., Сюняков Т.С., Кулыгина М.А., Павличенко А.В., Четкина А.С., Андрющенко А.В. Влияние пандемии COVID-19 на уровень тревоги, депрессии и дистресса: результаты онлайн-опроса в условиях пандемии в России. *Consortium Psychiatricum.* 2020;1(1):8–20. https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20.
Karpenko O.A., Syunyakov T.S., Kulygina M.A., Pavlichenko A.V., Chetkina A.S., Andrushchenko A.V. Impact of COVID-19 pandemic on anxiety, depression and distress – online survey results amid the pandemic in Russia. *Consortium Psychiatricum.* 2020;1(1):8–20. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20.
2. Fischer D., Snider S.B., Barra M.E., Sanders W.R., Rapalino O., Schaefer P. et al. Disorders of Consciousness Associated With COVID-19: A Prospective Multimodal Study of Recovery and Brain Connectivity. *Neurology*. 2022;98(3):e315–e325. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000013067.
3. Zeppegno P., Gramaglia C., Guerriero C., Madeddu F., Calati R. Psychological/psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak: lessons learnt from China and call for timely crisis interventions in Italy. *PsyArXiv*. 2020. https://doi.org/10.31234/osf.io/z26yk.
4. Lima C.K.T., Carvalho P.M.M., Lima I., Nunes J., Saraiva J.S., de Souza R.I. et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res*. 2020;287:112915. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112915.
5. Qiu J., Shen B., Zhao M., Wang Z., Xie B., Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100213. https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213.
6. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729. https://doi.org/10.3390/ijerph17051729.
7. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., McIntyre R.S. et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*. 2020;87:40–48. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028.
8. Kwok K.O., Li K.K., Chan H.H.H., Yi Y.Y., Tang A., Wei W.I., Wong S.Y.S. Community Responses during Early Phase of COVID-19 Epidemic, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1575–1579. https://doi.org/10.3201/eid2607.200500.
9. Alyami H.S., Naser A.Y., Dahmash E.Z., Alyami M.H., Al Meanazel O.T., Al-Meanazel A.T., Al Meanazel O.T. Depression and anxiety during 2019 coronavirus disease pandemic in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *medRxiv*. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096677.
10. Gerhold L. COVID-19: Risk perception and coping strategies. Results from a survey in Germany. *PsyArXiv*. 2020. https://doi.org/10.31234/osf.io/xmpk4.
11. Kong X., Zheng K., Tang M., Kong F., Zhou J., Diao L. et al. Prevalence and Factors Associated with Depression and Anxiety of Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20043075.
12. Yuan R., Xu Q.H., Xia C.C., Lou C.Y., Xie Z., Ge Q.M., Shao Y. Psychological status of parents of hospitalized children during the COVID-19 epidemic in China. *Psychiatry Res*. 2020;288:112953. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112953.
13. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., de Souza Rangel F., Santos N.O., Dos Santos Freitas A. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. https://doi.org/10.3390/v13040700.
14. Bareeqa S.B., Ahmed S.I., Samar S.S., Yasin W., Zehra S., Monese G.M., Gouthro R.V. Prevalence of depression, anxiety and stress in china during COVID-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. *Int J Psychiatry Med*. 2021;56(4):210–227. https://doi.org/10.1177/0091217420978005.
15. Burhamah W., AlKhayyat A., Oroszlányová M., AlKenane A., Almansouri A., Behbehani M. et al. The psychological burden of the COVID-19 pandemic and associated lockdown measures: Experience from 4000 participants. *J Affect Disord*. 2020;277:977–985. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.014.
16. Luo M., Guo L., Yu M., Jiang W., Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public – A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113190. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113190.
17. Kang L., Li Y., Hu S., Chen M., Yang C., Yang B.X. et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):e14. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30047-X.
18. Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z., Hu J., Wei N. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
19. Wind T.R., Rijkeboer M., Andersson G., Riper H. The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. *Internet Interv*. 2020;20:100317. https://doi.org/10.1016/j.invent.2020.100317.

20. Silva D.F.O., Cobucci R.N., Soares-Rachetti V.P., Lima S., Andrade F.B. Prevalence of anxiety among health professionals in times of Covid-19: A systematic review with meta-analysis. *Cien Saude Colet*. 2021;26(2):693–710. https://doi.org/10.1590/1413-81232021262.38732020.
21. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2657–2669. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3.
22. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusti S., Alshammari E.M., Gyebi G.A., Batiha G.E. Covid-19-Induced Dysautonomia: A Menace of Sympathetic Storm. *ASN Neuro*. 2021;13:17590914211057635. https://doi.org/10.1177/17590914211057635.
23. Porzionato A., Emmi A., Barbon S., Boscolo-Berto R., Stecco C., Stocco E. et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J*. 2020;287(17):3681–3688. https://doi.org/10.1111/febs.15481.
24. Iturriaga R., Castillo-Galán S. Potential Contribution of Carotid Body-Induced Sympathetic and Renin-Angiotensin System Overflow to Pulmonary Hypertension in Intermittent Hypoxia. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(11):89. https://doi.org/10.1007/s11906-019-0995-y.
25. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875–879. https://doi.org/10.1038/nm1267.
26. Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., Osawa Y., Tokunaga K., Sata T. et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(22):7809–7814. https://doi.org/10.1073/pnas.0711241105.
27. Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfefferle S., Steffen I., Muench M.O. et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol*. 2010;84(2):1198–1205. https://doi.org/10.1128/jvi.01248-09.
28. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586–590. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9.
29. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537–540. https://doi.org/10.1002/ddr.21656.
30. Fung M.L. The role of local renin-angiotensin system in arterial chemoreceptors in sleep-breathing disorders. *Front Physiol*. 2014;5:336. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00336.
31. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. https://doi.org/10.1002/jmv.25728.
32. Dey J., Alam M.T., Chandra S., Gupta J., Ray U., Srivastava A.K., Tripathi P.P. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of the respiratory center of the brain. *J Med Virol*. 2021;93(3):1296–1303. https://doi.org/10.1002/jmv.26521.
33. Tomar B., Anders H.J., Desai J., Mulay S.R. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020;9(6):1383. https://doi.org/10.3390/cells9061383.
34. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2202–2205. https://doi.org/10.1172/jci137647.
35. Lee Y.B., Nagai A., Kim S.U. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res*. 2002;69(1):94–103. https://doi.org/10.1002/jnr.10253.
36. Recinos A. 3rd, LeJeune W.S., Sun H., Lee C.Y., Tieu B.C., Lu M. et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):125–133. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.013.
37. Yamamoto S., Yancey P.G., Zuo Y., Ma L.J., Kaseda R., Fogo A.B. et al. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):2856–2864. https://doi.org/10.1161/atvbaha.111.237198.
38. Lu P., Liang L.W., Xu A.L., Sun Y.Y., Jiang S.J., Shi Z. Pro-inflammatory cytokines in the paraventricular nucleus mediate the adipose afferent reflex in rats. *Pflugers Arch*. 2020;472(3):343–354. https://doi.org/10.1007/s00424-020-02356-7.
39. Huston J.M., Ochani M., Rosas-Ballina M., Liao H., Ochani K., Pavlov V.A. et al. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*. 2006;203(7):1623–1628. https://doi.org/10.1084/jem.20052362.
40. Ylikoski J., Markkanen M., Mäkitie A. Pathophysiology of the COVID-19 - entry to the CNS through the nose. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(10):886–889. https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1773533.
41. Mastitskaya S., Thompson N., Holder D. Selective Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Approach for the Treatment of ARDS: A Rationale for Neuro-Immunomodulation in COVID-19 Disease. *Front Neurosci*. 2021;15:667036. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.667036.
42. Mayi B.S., Leibowitz J.A., Woods A.T., Ammon K.A., Liu A.E., Raja A. The role of Neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog*. 2021;17(1):e1009153. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009153.
43. Davies J., Randeva H.S., Chatha K., Hall M., Spandidos D.A., Karteris E., Kyrou I. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol Med Rep*. 2020;22(5):4221–4226. https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11510.
44. Lumb R., Tata M., Xu X., Joyce A., Marchant C., Harvey N., Ruhrberg C., Schwarz Q. Neuropilins guide preganglionic sympathetic axons and chromaffin cell precursors to establish the adrenal medulla. *Development*. 2018;145(21):dev162552. https://doi.org/10.1242/dev.162552.
45. Singh K., Kumar N., Kumar A., Kumar A., Shaju A.R. Sympathetic storm or Cytokine storm: A diagnostic dilemma in patient of traumatic brain injury with COVID 19. *Acta Neurol Taiwan*. 2021;30(2):78–80. Available at: http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/30-2/005.pdf.
46. Blitshteyn S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021;69(2):205–211. https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5.
47. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P., Suarez M.D., Shelly S., Lamotte G.J. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res*. 2021;31(3):385–394. https://doi.org/10.1007/s10286-021-00803-8.
48. Oliviero A., de Castro F., Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. COVID-19 Pulmonary and Olfactory Dysfunctions: Is the Chemokine CXCL10 the Common Denominator? *Neuroscientist*. 2021;27(3):214–221. https://doi.org/10.1177/1073858420939033.
49. Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L., Engl M., Romanello R., Nardone R. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271.
50. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–e67. https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896.
51. David A.S., Wessely S., Pelosi A.J. Postviral fatigue syndrome: time for a new approach. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6623):696–699. https://doi.org/10.1136/bmj.296.6623.696.
52. Bruno R.L., Creange S.J., Frick N.M. Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology? *Am J Med*. 1998;105(3A):66S–73S. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00161-2.
53. Dobryakova E., Genova H.M., DeLuca J., Wylie G.R. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Front Neurol*. 2015;6:52. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00052.
54. Pomares F.B., Roy S., Funck T., Feier N.A., Thiel A., Fitzcharles M.A., Schweinhardt P. Upregulation of cortical GABAA receptor concentration in fibromyalgia. *Pain*. 2020;161(1):74–82. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001707.
55. Boksem M.A., Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Rev*. 2008;59(1):125–139. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.001.
56. Tian J., Middleton B., Kaufman D.L. $GABA_A$-Receptor Agonists Limit Pneumonitis and Death in Murine Coronavirus-Infected Mice. *Viruses*. 2021;13(6):966. https://doi.org/10.3390/v13060966.
57. Baller E.B., Hogan C.S., Fusunyan M.A., Ivkovic A., Luccarelli J.W., Madva E. et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated with COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(6):585–596. https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.013.
58. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. *Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине*. М.: Медиа Сфера; 2005. 88 с. Режим доступа: https://disk.yandex.ru/i/YJh9b_qlTxA0fQ.
Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Clinical effects of benzodiazepine tranquilizers in psychiatry and general medicine*. Moscow: Media Sphere; 2005. 88 p. (In Russ.) Available at: https://disk.yandex.ru/i/YJh9b_qlTxA0fQ.
59. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J., Möller H.J. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77–84. https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114.
60. Корнеева А. Безопасное лечение стрессогенных расстройств в практике психиатров и психологов. *Лечащий врач*. 2018;6. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437004.
Korneeva A. Safe treatment of stress disorders in the practice of psychiatrists and psychologists. *Lechaschi Vrach*. 2018;6. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437004.
61. Дума С.Н., Лисиченко О.В., Лукьянова Г.В. Психовегетативные, астенические и когнитивные нарушения при дисплазии соединительной ткани:

выбор оптимальной терапии. *Фарматека*. 2012;(7):131–135. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8436.
Duma S.N., Lisichenko O.V., Lukyanova G.V. Psychovegetative, asthenic and cognitive disorders in connective tissue dysplasia: the choice of optimal therapy. *Farmateka*. 2012;(7):131–135. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8436.
62. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869–875. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007.
63. Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. https://doi.org/10.1136/bmj.n1648.
64. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397.
65. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1138–1143. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001.
66. Nikbakht F., Mohammadkhanizadeh A., Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102535. https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102535.
67. Sumner P., Edden R.A., Bompas A., Evans C.J., Singh K.D. More GABA, less distraction: a neurochemical predictor of motor decision speed. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):825–827. https://doi.org/10.1038/nn.2559.
68. Porges E.C., Woods A.J., Edden R.A., Puts N.A., Harris A.D., Chen H. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017;2(1):38–44. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.004.
69. Semyachkina-Glushkovskaya O., Mamedova A., Vinnik V., Klimova M., Saranceva E., Ageev V. et al. Brain Mechanisms of COVID-19-Sleep Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6917. https://doi.org/10.3390/ijms22136917.
70. Altena E., Baglioni C., Espie C.A., Ellis J., Gavriloff D., Holzinger B. et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e13052. https://doi.org/10.1111/jsr.13052.
71. Casagrande M., Favieri F., Tambelli R., Forte G. The enemy who sealed the world: Effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. *Sleep Med*. 2020;75:12–20. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.011.
72. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med*. 2020;70:124. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.019.
73. Esme S., Bhvs O., Souza J.C. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(2 Suppl.):143–147. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.143.
74. Miller M.A., Cappuccio F.P. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2021;55:101382. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101382.
75. Wang S., Xie L., Xu Y., Yu S., Yao B., Xiang D. Sleep disturbances among medical workers during the outbreak of COVID-2019. *Occup Med*. 2020;70(5):364–369. https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa074.
76. Marelli S., Castelnuovo A., Somma A., Castronovo V., Mombelli S., Bottoni D. et al. Impact of COVID-19 lockdown on sleep quality in university students and administration staff. *J Neurol*. 2021;268:8–15. https://doi.org/10.1007/s00415-020-10056-6.
77. Deng J., Zhou F., Hou W., Silver Z., Wong C.Y., Chang O. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111. https://doi.org/10.1111/nyas.14506.
78. Sepúlveda-Loyola W., Rodríguez-Sánchez I., Pérez-Rodríguez P., Ganz F., Torralba R., Oliveira D.V., Rodríguez-Mañas L. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):938–947. https://doi.org/10.1007/s12603-020-1469-2.
79. Hossain M.M., Tasnim S., Sultana A., Faizah F., Mazumder H., Zou L. et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res*. 2020;9:636. https://doi.org/10.12688/f1000research.24457.1.
80. Boldrini M., Canoll P.D., Klein R.S. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):682–683. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0500.
81. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C., Mothes R. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168–175. https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5.
82. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18–22. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031.
83. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58(5):297–310. https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895.
84. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397.
85. Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Сорокоумова С.Н., Касаткин Д.С., Григорьева В.Н., Беляков К.М. и др. Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2021;11(2):17–27. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27.
Khrulev A.E., Shiyanova N.A., Sorokoumova S.N., Kasatkin D.S., Grigoryeva V., Belyakov K. et al. Acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic: pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapy (literature review). *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2021;11(2):17–27. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27.
86. Григорьева В.Н., Руина Е.А., Лесникова А.А. Острый миелит, ассоциированный с COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(9):31–35. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-9-31-35.
Grigoryeva V.N., Ruina E.A., Lesnikova A.A. Acute myelitis associated with COVID-19. *Doctor.Ru*. 2021;20(9):31–35. (In Russ.) https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-9-31-35.
87. Sharifian-Dorche M., Huot P., Osherov M., Wen D., Saveriano A., Giacomini P.S. et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020;417:117085. https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117085.
88. Mekkawy D.A., Hamdy S., Abdel-Naseer M., Shehata H.S., Halfawy A.A., Shalaby N.M., et al. Neurological Manifestations in a Cohort of Egyptian Patients with COVID-19: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Brain Sci*. 2022;12(1):74. https://doi.org/10.3390/brainsci12010074.
89. Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Суслов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фомин С.В. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(12):50–60. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60.
Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Suslov A.G., Beliakov K.M., Yulin V.S., Fomin S.V. Possibilities of daytime anxolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):50–60. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60.

Информация об авторах:

Александрова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; https://orcid.org/0000-0001-5012-945X; dalex1970@mail.ru

Паршина Елена Валерьевна, к.м.н., заведующая неврологическим отделением, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; https://orcid.org/0000-0001-7033-053X; parshina_elena_v@mail.ru

Бородачева Ирина Вадимовна, к.м.н., невролог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; https://orcid.org/0000-0003-0123-3116; borodacheva.333@rambler.ru

Юлин Вадим Сергеевич, невролог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; https://orcid.org/0000-0003-3956-2986; vadik.yulin@yandex.ru

Суслов Александр Геннадьевич, к.м.н., невролог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; https://orcid.org/0000-0001-7142-5282; suslov99@mail.ru

Беляков Кирилл Михайлович, д.м.н., доцент, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; https://orcid.org/0000-0002-4768-1355; kirmih@mail.ru
Фомин Сергей Владимирович, невролог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; https://orcid.org/0000-0003-0775-326X; serjfom30@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5012-945X; dalex1970@mail.ru
Elena V. Parshina, Cand. Sci. (Med.), Head of Neurological Department, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7033-053X; parshina_elena_v@mail.ru
Irina V. Borodacheva, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0123-3116; borodacheva.333@rambler.ru
Vadim S. Yulin, Neurologist, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3956-2986; vadik.yulin@yandex.ru
Alexander G. Suslov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7142-5282; suslov99@mail.ru
Kirill M. Beliakov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4768-1355; kirmih@mail.ru
Sergey V. Fomin, Neurologist, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0775-326X; serjfom30@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-86-93

Обзорная статья / Review article

Агонисты дофаминовых рецепторов: классические и нестандартные сферы применения

Е.Е. Васенина✉, https://orcid.org/0000-0002-2600-0573, hel_vas@mail.ru
О.А. Ганькина, https://orcid.org/0000-0002-8714-2698, ganya1987@mail.ru
О.С. Левин, https://orcid.org/0000-0003-3872-5923, neurolev@mail.ru
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме
Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) – класс лекарственных препаратов, обладающих способностью непосредственно стимулировать дофаминергические рецепторы, обеспечивая более сильный эффект эндогенного дофамина, что широко используется в лечении патологий, сопровождающихся дефицитом дофаминергической нейротрансмиссии. Классическим гиподофаминергическим заболеванием является болезнь Паркинсона (БП), и традиционно АДР ассоциируются именно с данной патологией. Однако даже самый первый АДР бромокриптин, получивший широкое применение в лечении БП, исходно был зарегистрирован как средство для лечения гиперпролактинемии и ассоциированных с ним аденом гипофиза и до сих пор широко применяется в гинекологии и эндокринологии. В ряде стран АДР используются в лечении сахарного диабета, при нарушении пищевого поведения, в терапии зависимостей. Дофамин – важный нейромедиатор эмоционального контроля, главный нейротрасмиттер системы вознаграждения, что и определило интерес к изучению исконно дофаминергических средств в лечении первичных психиатрических заболеваний, а также для коррекции вторичных аффективных расстройств. Экспериментальная эффективность АДР в замедлении скорости прогрессирования нейродегенеративного процесса при тяжелых некурабельных заболеваниях, а также потенциальная нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности позволит в будущем определить критерии использования АДР в данных нестандартных ситуациях, что, возможно, повлечет за собой даже изменение клинических рекомендаций лечения отдельных нозологий. В статье представлены как традиционные сферы использования АДР, так и обзор нестандартных областей применения данного класса препаратов с обсуждением тех исследований, которые были проведены в последние годы. В дальнейшем, вероятно, ожидается переосмысление восприятия АДР как класса преимущественно противопаркинсонических препаратов с расширением их терапевтических показаний.

Ключевые слова: агонисты дофаминовых рецепторов, болезнь Паркинсона, применение, возможности, ропинирол, немоторные симптомы

Для цитирования: Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Агонисты дофаминовых рецепторов: классические и нестандартные сферы применения. *Медицинский совет*. 2022;16(2):86–93. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-86-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dopamine receptor agonists: standard and non-standard applications in medicine

Elena E. Vasenina✉, https://orcid.org/0000-0002-2600-0573, hel_vas@mail.ru
Olga A. Gankina, https://orcid.org/0000-0002-8714-2698, ganya1987@mail.ru
Oleg S. Levin, https://orcid.org/0000-0003-3872-5923, neurolev@mail.ru
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract
Dopamine receptor agonists (DRA) are a class of therapeutic drugs able to directly stimulate dopaminergic receptors facilitating a stronger effect of the endogenous dopamine, which is widely used in treatment of diseases that are accompanied with dopaminergic neurotransmission deficiency. A classical hypodopaminergic condition is Parkinson's disease and DRA are traditionally associated with it. However, even the first DRA, Bromocriptine, widely adopted in PD treatment, was initially registered as a medication for treatment of prolactinaemia and associated pituitary adenomas and is still widely used in gynecology and endocrinology. In several countries DRA are used in treatment of diabetes, eating disorders, and addictions. Dopamine is the cardinal neurotransmitter of the emotional control and the main neurotransmitter of the reward system, and that defines the interest for researching the dopaminergic agents in treatment of primarily mental illnesses, as well as correction of secondary affective disorders. . The experimental effectiveness of ADR in slowing down the rate of progression of the neurodegenerative process in severe incurable diseases, as well as potential neuroprotection in cerebrovascular insufficiency, will allow in the future to determine the criteria for the use of ADR in these non-standard situations, which may even lead to a change in clinical recommendations for the treatment of individual nosologies. Presented in this article are both traditional uses of DRA and an overview of non-standard applications of this class of medications with a discussion of recent studies. In the future, the likelihood of a rethinking of ADRs as a class of only antiparkinsonian drugs, with the expansion of their therapeutic indications.

© Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С., 2022

Keywords: dopamine receptor agonists, Parkinson's disease, application, possibilities, ropinirole, non-motor symptoms

For citation: Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S. Dopamine receptor agonists: standard and non-standard applications in medicine. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):86–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-86-93.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первые агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) представляли собой полусинтетический аналог алкалоидов спорыньи. Несмотря на то что различные терапевтические эффекты спорыньи активно обсуждались еще в XIX в., официальное признание 2-бром-альфа-эргокриптина мезилат (первый синтетический аналог) получил только в 60-х гг. прошлого века. Именно с публикации Э. Флюкигера и Г. Вагнера в журнале Experientia в 1968 г. в нейроэндокринологии началась эпоха АДР как средства лечения гиперпролактинемии, аденом гипофиза и ассоциированного с ними бесплодия. В 1971 г. появился первый клинический опыт применения данного класса препаратов в терапии пациентов с болезнью Паркинсона (БП), и с этого времени АДР остаются одним из ведущих дофаминергических средств, применяемых для лечения паркинсонизма. На данный момент в лечении БП повсеместно используются неэрголиновые АДР (пирибедил, ропинерол, прамипексол, ротиготин и апоморфин), которые по сравнению с эрголиновыми синтетическими аналогами спорыньи, такими как, например, бромокриптин, имеют меньшие риски побочных эффектов при сопоставимой клинической эффективности. Данный обзор включает как классические показания для назначения АДР пациентам с БП, так и нестандартные сферы их применения в рамках симптоматической терапии других нозологий, а также экспериментальные данные использования АДР как болезнь-модифицирующей терапии при нейродегенеративной патологии и нейропротективной терапии при цереброваскулярных заболеваниях [1].

КЛАССИЧЕСКАЯ СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Агонисты дофаминовых рецепторов в коррекции двигательных расстройств болезни Паркинсона

Первоначально АДР предлагали использовать на развернутых стадиях как замену препаратам леводопы в связи с тем, что их действие реализуется за счет постсинаптических рецепторов, которые по сравнению с пресинаптическими терминалями остаются более сохранными. Однако клинические испытания не позволили подтвердить эффективность монотерапии, и в настоящее время АДР в терапии поздних стадий применяются только в комбинации с препаратами леводопы, что позволяет использовать более низкие дозы и добиться более плавного эффекта с уменьшением выраженности моторных флуктуаций. С течением времени стало понятно, что применение АДР более перспективно на ранних стадиях БП: за счет стимуляции постсинаптических рецепторов препарат по сути заменяет прямую дофаминергическую стимуляцию, что в условиях постепенно нарастающей дегенерации пресинаптических окончаний вполне позволяет компенсировать нарастающий дефицит собственного эндогенного дофамина. Помимо краткосрочного стимулирующего действия, АДР оказывают и долгосрочный эффект: так, в случае прекращения приема клинический эффект может сохраняться в течение нескольких недель. Это объясняется тем, что прием агонистов не только способствует кратковременной стимуляции постсинаптических рецепторов, но и, по всей видимости, позволяет восполнять запасы собственного дофамина в пресинаптических терминалях, которые организм и использует в случае отмены препарата [2]. Кроме того, длительное применение АДР приводит к перестройке и увеличению общей чувствительности дофаминергических рецепторов, что также позволяет поддерживать компенсацию пациента за счет лучшей восприимчивости к эндогенной аутостимуляции. В любом случае начало терапии с АДР позволяет максимально полно и длительно использовать собственный синтезируемый дофамин и отсрочить время назначения препаратов, содержащих леводопу. Отодвигание сроков начала приема леводопы в значительной степени позволяет снизить риски развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, при том что эффективность АДР и препаратов леводопы на ранних стадиях относительно сопоставима. Надо отметить, что в большинстве исследований эффективность терапии оценивалась по коррекции двигательного дефицита, ведь именно моторные симптомы доминируют на начальных стадиях болезни, определяя инвалидизацию больных. Однако по мере развития заболевания все большее значение приобретают немоторные симптомы (когнитивные, аффективные, вегетативные, нарушение сна и др.), каждый из которых также может значительно ухудшать качество жизни пациентов и требовать дополнительной коррекции [3].

Немоторные эффекты агонистов дофаминовых рецепторов у пациентов с болезнью Паркинсона. Влияние на аффективный статус

Различные немоторные эффекты АДР определяются тем, что их действие не ограничивается локальным эффектом на дофаминергические нейроны черной субстанции. Так, стимуляция D_3-рецепторов лимбической системы может лежать в основе антидепрессивного эффекта данного класса препаратов. Депрессия при БП является

частым симптомом, и это неудивительно: получая диагноз прогрессирующего заболевания, неизбежно приводящего к тяжелому двигательному ограничению, у любого адекватно оценивающего ситуацию человека можно ожидать реактивные эмоциональные расстройства. Апатия, депрессия, ангедония (невозможность радоваться жизни) у значительного количества пациентов с БП развиваются еще до клинического дебюта двигательных расстройств на так называемой премоторной стадии, что не позволяет рассматривать депрессию исключительно как реактивное состояние. Основной обсуждаемой причиной развития аффективных нарушений является нейромедиаторный дисбаланс. Причем в качестве основного нейротрансмиттера обсуждается не серотонин (серотонинергическая система остается относительно сохранной вплоть до поздних стадий), а дофамин и в меньшей степени норадреналин [4]. Именно дефицитом дофамина, который является ключевым химическим соединением системы вознаграждения и отвечает за получение удовольствия, можно объяснить основные апатические черты депрессии при БП: снижение мотивации, выраженную ангедонию, эмоциональную ригидность. Дофаминергические препараты вызывают стимуляцию лимбических – вентральной части полосатого тела и двигательных структур – дорсальной части полосатого тела, стимулируют систему вознаграждения и удовольствия, что и объясняет наличие у этих препаратов антидепрессивного эффекта. Считается, что апатия и эйфория, как акинезия и дискинезия, лежат на противоположных концах спектра дофаминергических проявлений, отражая гипо- и гипердофаминергические состояния [5]. Поэтому при высокой сенсибилизации дофаминергических рецепторов лимбической системы у пациента может развиться импульсивно-компульсивное расстройство (ИКР), в основе которого лежат состояние эйфории и желание получать удовольствие. Чаще всего ИКР проявляется в виде патологической склонности к азартным играм, гиперсексуальности и компульсивным хождениям по магазинам, но может быть в виде расстройства пищевого поведения, клептомании и других асоциальных поступков. Надо отметить, что развитие ИКР возможно при приеме любого класса дофаминергических средств (ингибиторов моноаминоксидазы, иногда леводопы), однако чаще всего данные нарушения связаны с приемом АДР, причем не только по поводу БП, но и у пациентов с синдромом беспокойных ног (СБН), а иногда на фоне лекарственной терапии гиперпролактинемии [6]. Учитывая, что развитие ИКР связано со стимуляцией дофаминергических рецепторов D_3-подтипа стриатума и лимбической системы, чем сильнее у препарата сродство к данным рецепторам, тем выше у него риск развития нарушений импульсного контроля. На данный момент в целом относительный риск развития ИКР в группе АДР выглядит следующим образом: прамипексол > ропинирол > ротиготин > апоморфин. Опасность осложнений в виде ИКР, по всей видимости, определяется генетической предрасположенностью, поэтому не стоит отказываться от эффективной терапии из-за риска побочных эффектов. В отсутствие сенсибилизации рецепторов (которая, вероятно, определяется генетическим полиморфизмом) АДР будут действовать только в плюс, позволяя уменьшить проявление апатии и депрессии, улучшить мотивацию и тропность к реабилитационным мероприятиям. Некоторые исходные особенности работы дофаминергической системы, которые могут предрасполагать к развитию осложнений, подтверждают и тот факт, что ИКР чаще развиваются у пациентов, склонных к самоизоляции, низкомотивированных, не склонных к творческой деятельности (т. е. у людей с гиподофаминергическими чертами личности) [7].

В тех же случаях, когда частичная эйфория на прием агонистов дофаминовых рецепторов все же появилась, можно попробовать использовать ее во благо, ведь другими проявлениями гипердофаминергического состояния являются появление и усиление креативности у больного. Считается, что это может развиваться сразу в силу нескольких причин. Во-первых, пациенты получают больше удовольствия от данного вида деятельности. Во-вторых, мелкие детали, необходимость что-то собирать частично перекликаются с проявлениями ИКР в силу общности механизмов, поэтому пациенты могут с радостью заниматься аппликациями, конструированием, прорисовыванием и т. д. А в качестве третьей причины обсуждаются десоциализация и утрата представлений о каких-то общепринятых нормах за счет дисбаланса между неокортексом и структурами лимбической системы в пользу активации последней. Утрата привычного взгляда и навязанных представлений позволяет взглянуть на различные предметы и окружающую обстановку с иной стороны, увидеть мир по-новому, включить фантазию. Поэтому часто такие больные внезапно начинают заниматься творческой деятельностью, при этом часть из них никогда ничем подобным ранее не увлекалась. Описано, что чаще всего пациенты начинают рисовать, но также могут собирать декоративные конструкции, заниматься коллекционированием, декупажем, скрапбукингом и другими прикладными техниками. Некоторые из них увлечены сразу несколькими видами деятельности, а также перенимают друг у друга креативные идеи и начинают свою творческую активность после общения с другими пациентами. Креативность, в отличие от ИКР, – это позитивная сторона терапии. Креативность можно использовать в целях улучшения качества жизни пациентов с БП, когда создание условий для творчества позволяет больным чувствовать себя более реализованными и активными, несмотря на наличие болезни [8].

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВНЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Применение агонистов дофаминовых рецепторов при первичных аффективных расстройствах

Учитывая доказанную возможность АДР снижать проявление апатии и депрессии не только у пациентов с БП, но и при СБН и других состояниях, возник клинический интерес попробовать применять эту группу препаратов

у тех пациентов, у которых нейропсихиатрические симптомы развиваются не в рамках неврологических заболеваний, а первично. Так, в нескольких исследованиях была показана эффективность назначения АДР при лечении тяжелых аффективных расстройств как в рамках монотерапии, так и в комбинации с антидепрессантами [9]. При депрессии назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклических антидепрессантов косвенно увеличивает внеклеточный дофамин, главным образом в префронтальной коре, и считается, что их эффективность частично связана со способностью влиять на дофаминергическую нейротрансмиссию. Исследования показали, что аугментация антидепрессантов добавлением АДР эффективна. Так, назначение ропинирола при биполярном расстройстве приводило к снижению частоты маниакального переключения и тяжести заболевания, а также уменьшению выраженности депрессии [10]. Существуют достаточно убедительные доказательства эффективности прамипексола в лечении первичных психиатрических расстройств [10, 11]. Несмотря на то что не все исследования дают однозначные результаты, использование АДР для коррекции первичных аффективных расстройств видится весьма перспективным.

Антидепрессивный эффект АДР вызвал интерес к применению данного лекарственного класса в терапии различных зависимостей. Тем более, что склонность к патологическим пристрастиям в настоящее время связывают с генетическими особенностями работы дофаминергических систем: пациенты, имеющие определенные полиморфизмы генов, кодирующих переносчик дофамина и дофаминергические рецепторы, более склонны к формированию зависимостей, чем те пациенты, которые данного полиморфизма не имели [12]. Стимуляция системы вознаграждения и частичная компенсация того удовольствия, которое человек ожидает получить в силу вредных привычек, делает АДР возможным перспективным средством в лечении таких пациентов. Так, апоморфин сейчас активно изучается по данному направлению, и эти исследования демонстрируют неплохие результаты [13].

Влияние на сон

АДР достоверно улучшают качество сна у пациентов с БП. Связано это с тем, что препараты уменьшают ночную акинезию, пациент может легче поворачиваться в кровати и не лежать подолгу в одной позе, так и с центральной стимуляцией зон сна. В исследованиях сообщалось, что АДР, в большей степени ротиготин и в меньшей прамипексол и ропинирол, приводят к стимуляции дофаминовых рецепторов D_1, благотворно влияя на архитектуру сна, и даже в некоторых случаях снижают рефлекс мочеиспускания, уменьшая выраженность никтурии, которая часто является причиной ночных пробуждений пациентов [14].

Однако улучшение сна на фоне приема АДР отмечается не только у пациентов с БП. Впервые о таком непротивопаркинсоническом назначение АДР заговорили очень рано: практически сразу же после одобрения АДР для использования у пациентов с БП они были разрешены для лечения СБН [15]. СБН (болезнь Уиллиса – Экбома) является двигательным расстройством, преимущественно с вовлечением ног, характеризующимся неприятными ощущениями с непреодолимой потребностью двигать конечностями, которое обычно начинается или усиливается во время бездействия и может уменьшаться при движении, а в тяжелых случаях возникать в дневное время и вовлекать руки. Необходимость двигать ногами нарушает физиологические ритмы организма, потому что в часы предполагаемого отдыха пациенту приходится ходить [16]. Патофизиология данного расстройства неоднозначна, и не всегда в его основе лежит нейродегенеративный процесс, однако несомненно, что в развитии данных симптомов одну из ключевых ролей играют дофаминергические нарушения и дефицит железа [17]. Хронические сенсомоторные симптомы требуют длительной лекарственной терапии. Одним из наиболее эффективных на данный момент направлений лечения СБН является прием АДР. Эффект от данных препаратов связан с активацией дофаминовых рецепторов D_3, которые широко экспрессируются в спинном мозге и обладают тормозящим действием на сенсорную систему, повышая порог проводимости дизестезических расстройств. Уменьшение неприятных ощущений приводит к исчезновению необходимости движения, и пациент может спокойно спать ночью [18].

К сожалению, сама терапия АДР, несмотря на первоначальное улучшение состояния, со временем приводит к усилению клинических проявлений СБН с развитием феномена аугментации (усиления), вновь нарушая сон больного. Это объясняют сопутствующей активацией подтипа дофаминовых рецепторов D_1, происходящей из-за общего увеличения концентрации дофамина на фоне терапии и перекрестной активации рецептора D_1 из-за отсутствия полной селективности АДР. Дофаминовые D_1-рецепторы относятся к рецепторам, повышающим двигательную активность, их активизация усугубляет двигательное беспокойство пациента и способствует развитию бессонницы. На данный момент развитие феномена аугментации характерно для всех известных АДР, используемых для лечения СБН. При этом некоторые из них, например прамипексол, обладают, с одной стороны, более высокой эффективностью купирования СБН, с другой – имеют и больший риск развития аугментации в дальнейшем. Ропинирол, обладая более избирательным сродством к рецептору D_3, также оказался эффективным для лечения СБН, при этом в меньшей степени обладал риском усиления симптомов в дальнейшем. Эффективность ропинирола была подтверждена в клинических исследованиях с улучшением субъективных показателей качества сна в виде увеличения общего времени и глубины ночного сна и уменьшения дневной сонливости [19]. Кроме того, ропинерол достоверно способствовал уменьшению депрессивной симптоматики, которая часто сопутствует пациентам с СБН, что важно, учитывая, что многие антидепрессанты могут усиливать нарушение сна и неприятные ощущения в ногах у этих пациентов [20].

Терапия фибромиалгии

Учитывая способность АДР снижать неприятные ощущения в ногах при СБН, а также их антидепрессивный эффект, возник интерес к применению данной группы препаратов у пациентов с таким тяжелым аффективно-болевым расстройством, как фибромиалгия. Она является заболеванием с низким порогом восприятия боли, аффективными расстройствами и мышечной слабостью [21]. В основе его лежит сложная дисфункция нервной системы без пускового фактора, что представляет серьезную проблему для диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. На данный момент считается, что ключевым моментом развития фибромиалгии является нарушение серотонинергической и дофаминергической передачи, соответственно, использование модуляторов данных систем может влиять на клинические проявления фибромиалгии [16]. Исследование на мышах с химически индуцированными фибромиалгическими симптомами, вызванными подкожным введением резерпина, позволило оценить эффективность препаратов СИОЗС вортиоксетина и АДР ропинирола на болевой порог, выраженность депрессии и тревоги, а также двигательные нарушения. Внутрибрюшинное введение вортиоксетина и ропинирола в дозе 10 мг/кг купировало тактильную аллодинию, при этом ропинирол проявлял свойства, подобные антидепрессантам, а вортиоксетин – подобные анксиолитикам, что можно учитывать при определении ведущих симптомов болезни [21, 22]. Интересен тот факт, что в другом исследовании у пациентов с ИКР часто в анамнезе был диагноз фибромиалгии, что вновь возвращает к мысли о возможной генетической предрасположенности к развитию такого симптомокомплекса на фоне врожденных особенностей нейромедиаторной передачи [23].

Терапия эректильной дисфункции

Гиперсексуальность, которую описывают в рамках развития ИКР при приеме АДР и считающуюся негативным проявлением действия препарата, можно считать положительным эффектом терапии при наличии у больного эректильной дисфункции. К сожалению, сегодня из всех препаратов группы АДР влияние на эректильную дисфункцию изучено только у апоморфина, на данный момент еще не зарегистрированного на территории РФ, однако предполагается, что и другие препараты этой группы могут оказывать положительный эффект и использоваться для лечения данного состояния [24, 25]. Чаще всего необходимость назначения нестандартных препаратов для пациентов с эректильной дисфункцией возникает тогда, когда они не могут принимать ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (например, нитраты). По результатам исследований апоморфин показал результаты лучше, чем плацебо и на 6–27% увеличивал число более успешных попыток полового акта у больных с эректильной дисфункцией. Обязательным условием для эффективности препарата было отсутствие у больного простатэктомии и сахарного диабета в анамнезе. На данный момент психогенная неорганическая эректильная дисфункция остается одним из самых частых вариантов сексуальных нарушений, влияющих на качество жизни больных, однако центральные механизмы развития данного состояния изучены недостаточно. В единичных исследованиях на самцах крыс, помещенных в условия стресса и формирования неорганической эректильной дисфункции, было показано, что ее развитию может способствовать нарушение пути АДР D_2 в миндалине, а инфузии АДР с действием на этот рецептор могут способствовать восстановлению утраченной функции [26].

МОДИФИКАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА НА ФОНЕ ПРИЕМА АГОНИСТА ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ РОПИНИРОЛА

Потенциально возможная модификация течения болезни Паркинсона

Лечение БП представляет собой долгий путь коррекции клинических симптомов лекарственными препаратами на протяжении всей жизни больного. В основе БП лежит непрерывно прогрессирующий нейродегенеративный процесс, протекающий с гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции и в конечном счете приводящий к полной обездвиженности пациента и смерти. За последние два десятилетия были предложены различные гипотезы, объясняющие течение БП. Среди них оксидантно-антиоксидантная теория, которая утверждает, что местное и системное окислительные повреждения, вызванные активными формами кислорода и другими свободными радикалами, могу способствовать дегенерации дофаминергических нейронов [27]. В посмертных исследованиях тканей головного мозга пациентов с БП было описано накопление окисленных макромолекул, включая липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Отмечено влияние окислительного стресса и на стимуляцию агрегации α-синуклеина. Большую роль в развитии БП также играют дисфункция митохондрий, нарушение работы убиквитин-протеасомной системы и ошибки в процессах апоптоза и аутофагии. Поиск лекарств, эффективно модифицирующих течение БП, уже на протяжении многих лет является серьезной проблемой для исследователей [28]. На данный момент известно, что АДР прамипексол и ропинирол могут замедлять скорость гибели дофаминергических нейронов за счет антиоксидантного эффекта, стабилизации митохондрий и замедления апоптоза – т. е. противоположным действием основных механизмов течения нейродегенеративного процесса при БП [27, 29]. Учитывая это, целесообразно назначение данных препаратов в максимально ранние сроки от клинического дебюта заболевания, а при такой возможности и на доклинической стадии болезни для возможно максимального замедления течения нейродегенеративного процесса [30].

С появлением нанотехнологий появилась возможность как повышать биодоступность, так и увеличивать эффективность препаратов, производя нанокомпозиты лекарств. Интересны работы по оценке действия нанокомпозита

ропинирола серебра для лечения БП на смоделированном варианте БП у мухи дрозофилы. Сочетание данных лекарственных препаратов вызвало более заметное замедление дегенерации нейронов по сравнению с приемом одного ропинирола. Объясняется это бóльшим торможением избыточных окислительных процессов в головном мозге за счет инактивации свободных радикалов, а также снижения активности моноаминоксидазы и митохондриальных ферментов, катализирующих окисление моноаминов. Комбинированный препарат оказался эффективнее в снижении активности моноаминоксидазы по сравнению не только с ропиниролом, но и леводопой (соответственно в 2,02, 1,28 и 1,36 раза), данная положительная закономерность распространялась и на скорость апоптоза нейронов и накопление α-синуклеина. Монотерапия препаратами серебра такого эффекта не имела, что говорит о необходимости сочетания серебра с ропиниролом. По клинической оценке мухи, принимавшие нанокомпозит, лучше прыгали и летали и имели более сохранные когнитивные функции, чем мухи с БП на фоне приема одного ропинирола, что говорит об эффективности препарата как для моторных, так и для немоторных проявлений БП. Использование нанокомпозитов в дальнейшем может открыть путь для синтезирования новых эффективных лекарственных форм, модифицирующих течение БП на основе уже имеющихся противопаркинсонических препаратов. Но пока это находится на уровне исследований, что требует подтверждения выводов уже на большем клиническом материале [31].

Потенциально возможная модификация течения бокового амиотрофического склероза

Потенциальная возможность сдерживания нейродегенеративного процесса с помощью АДР может рассматриваться как вариант лечения некурабельных нейродегенеративных заболеваний. Одной из таких болезней является боковой амиотрофический склероз (БАС). Это фатальное нейродегенеративное заболевание, приводящее к неминуемой гибели больного в короткие сроки и на данный момент имеющее ограниченные варианты патогенетической терапии и отсутствие возможности этиотропного лечения. Основные сложности в разработке действенных терапевтических схем при БАС заключаются в генетической, нейропатологической и клинической гетерогенности заболевания с разными особенностями течения патогенеза. На данный момент диагностировано около 25 генных мутаций, которые потенциально могут приводить к гибели мотонейрона. Однако даже в процессе апоптоза могут превалировать разные механизмы патогенеза у каждого отдельного пациента: нарушения белкового гомеостаза, сбои в метаболизме РНК (рибонуклеиновой кислоты); нарушения в работе аксонального транспорта и работе цитоскелета; цитотоксичность, в т. ч. за счет изменения активности глиальных клеток, но все процессы в конечном счете все равно приведут к гибели мотонейрона [32].

На данный момент продолжаются клинические испытания потенциальной эффективности АДР ропинирола при лечении пациентов с БАС. Несмотря на основную направленность действия ропинирола как АДР, в отношении БАС вероятные дофамин-зависимые механизмы очень скромны. Предполагают, что, возможно, через активацию D_2/D_3-рецепторов происходит стимуляция аутофагии, приводящая в итоге к саногенетической деградации или разборке аномальных РНК-белковых комплексов в мотонейроне. При этом основным предполагаемым механизмом действия ропинирола при БАС является недофаминергический путь. Данный механизм ропинирола в первую очередь направлен на коррекцию внутриклеточного метаболизма и инактивацию внеклеточной токсичности [33]. Здесь в основе возможных механизмов замедления патогенеза болезни, так же как при БП, лежит подавление окислительного стресса, а также уменьшение агрегации белков TDP-43 и FUS. К сожалению, в случаях БАС с мутацией SOD-1 положительного эффекта от назначения ропинирола в работах отмечено не было, что, вероятно, связано с особенностями развития патогенетического процесса при данной мутации. Но мутация в гене SOD-1 встречается достаточно редко, таким образом, использование ропинирола потенциально возможно у большинства пациентов с БАС, так как направлено в основном на общие механизмы гибели мотонейрона, а именно – окислительный стресс. Возможность влияния ропинирола на окислительный стресс при БАС обеспечивается особенностями его структуры: в условиях физиологического pH ропинирол находится в форме липофильного катиона, что позволяет ему легко проникать в цитозоль и достигать внутренней мембраны митохондрий, имеющей высокий отрицательный заряд [34]. Поскольку митохондрии также являются источником продукции активных форм кислорода, митохондриально-направленные катионные молекулы с антиоксидантной активностью, такие как ропинирол, скорее всего, будут подходящими митохондриально-защитными агентами при БАС. На данный момент эффективность действия ропинирола при БАС составляет 73% случаев *in vitro*, что превышает показатели экспериментальной эффективности цефтриаксона и декспрамипексола, которые также рассматриваются в качестве возможных препаратов для лечения БАС. Однако для подтверждения эффективности препаратов необходимо проведение исследований *in vivo*, которые на данный момент еще не завершены. В дальнейшем можно будет понять, займет ли ропинирол место в лечении пациентов с БАС или нет, для этого важно будет учитывать подклассы БАС на основе клинических проявлений, биомаркеров и геномной информации, чтобы определить наиболее эффективные препараты для каждого подкласса заболевания [35].

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Использование антиоксидатных свойств противопаркинсонических препаратов в условиях гипоксии клеток мозга является патогенетически обоснованным и очень перспективным направлением для терапии острой и хро-

нической цереброваскулярной недостаточности. Инфаркт головного мозга характеризуется первоначальной ишемией участка мозга с последующим развитием реперфузии. Считается, что потеря митохондриальной функции из-за ишемии в виде окислительного стресса и активации факторов апоптоза играет решающую роль в развитии вторичного повреждения и последующей гибели нейронов головного мозга. Неоднократно обсуждалось, что АДР D_2/D_3-рецепторов способствуют нейропротекции при БП именно за счет механизмов стабилизации работы митохондрий, уменьшения количества свободных радикалов и регуляции апоптоза [36]. Применение данных препаратов в острый период повреждения клеток мозга при инфаркте может влиять как на формирование очага повреждения, так и на клинический исход инсульта. Было проведено исследование реакции нейронов головного мозга крыс на ишемию при моделирование ишемического инсульта путем транзиторной окклюзии артерии. Крысам временно пережимали среднюю мозговую артерию, а затем вводили ропинирол в дозе 10 и 20 мг/кг массы тела через 6, 12 и 18 ч после окклюзии. Гистологически в группе с ропиниролом было отмечено уменьшение площади инфаркта по сравнению с плацебо, что указывало на наличие большего количества жизнеспособных нейронов и правильно работающих митохондрий. По данным нейрохимического анализа применение ропинирола снизило выработку активных форм кислорода, улучшило потенциал митохондриальной мембраны и коэффициент дыхания, тем самым обеспечив положительное влияние на биоэнергетику митохондрий и жизнеспособность клетки. Кроме того, применение ропинирола блокировало переход цитохрома С из митохондрий в цитозоль, замедляя механизмы апоптоза [37, 38]. Клинически в группе с ропиниролом также было отмечено большее восстановление силы, координации и походки крыс, что, несомненно, позволяет рассматривать ропинирол как препарат для возможного использования в острый период инфаркта мозга, который может повысить шансы на хорошее восстановление и исход инсульта [39]. Положительные экспериментальные результаты при инсульте отмечены и при использование другого АДР – прамипексола, что дополнительно подтверждает наличие положительного действия против гипоксии данной группы препаратов. Имеются отдельные работы по эффективности использования у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием еще одного варианта АДР – пирибедила. Вероятно, одним из механизмов его действия в данной ситуации также является потенциально тормозящее действие на окислительные процессы в нейронах. В дальнейшем можно рассмотреть возможность проведения клинических исследований использования АДР как при острой, так и при хронической сосудистой недостаточности для окончательного определения их эффективности у данной группы больных [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание механизма действия и точки приложения лекарственного препарата позволяет фармакологически обоснованно использовать его в нестандартных ситуациях и получать неожиданно ожидаемые положительные результаты лечения. Из всех АДР у ропинирола наиболее перспективно изучение нестандартных сфер применения за счет доказанного антиоксидантного действия. Это важно у пациентов с БП, когда дополнительные механизмы позволяют нам надеяться на то, что, помимо симптоматического эффекта, препарат будет способствовать защите нейронов от повреждения, замедляя прогрессирование болезни. Не менее важно это и в перспективе лечения других тяжелых нейродегенеративных и сосудистых патологий, где классический противопаркинсонический препарат приобретает совершенно новое свойство.

Поступила / Received 27.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2022
Принята в печать / Accepted 18.02.2022

Список литературы / References

1. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Яковлева О.В. Мифология болезни Паркинсона: от леводопофобии к агонистофобии. *Медицинский совет.* 2020;(19):31–40. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-31-40.
Levin O.S., Chimagomedova A.S., Yakovleva O.V. Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(19):31–40. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-31-40.
2. Левин О.С. Долгосрочная дофаминергическая терапия болезни Паркинсона. *Медицинский совет.* 2017;(10):74–80. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-74-80.
Levin O.S. Long-term dopaminergic therapy of Parkinson disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(10):74–80. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-74-80.
3. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина.* 2017;1(1):45–51. Режим доступа: http://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2017-god/prakticheskaya-medicina-1-102-2017-nevrologiya-2/.
Levin O.S., Artemyev D.V., Bril E.V., Kulua T.K. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Practical Medicine.* 2017;1(1):45–51. (In Russ.) Available at: http://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2017-god/prakticheskaya-medicina-1-102-2017-nevrologiya-2/.
4. Garcia-Ruiz P., Martinez Castrillo J., Desojo L. Creativity related to dopaminergic treatment: A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;63:169–173. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.010.
5. Moore T.J., Glenmullen J., Mattison D.R. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1930–1933. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5262.
6. Garcia-Ruiz P.J., Martinez Castrillo J.C., Alonso-Canovas A., Herranz Barcenas A., Vela L., Sanchez Alonso P. et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(8):840–844. https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306787.
7. Garcia-Ruiz P. Impulse Control Disorders and Dopamine-Related Creativity: Pathogenesis and Mechanism, Short Review, and Hypothesis. *Front Neurol.* 2018;9:1041. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01041.
8. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse.* 2015;69(4):183–189. https://doi.org/10.1002/syn.21805.
9. Gershon A., Amiaz R., Shem-David H., Grunhaus L. Ropinirole Augmentation for Depression: A Randomized Controlled Trial Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(1):78–81. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000984.
10. Capote H., Rainka M., Westphal E., Beecher J., Gengo F. Ropinirole in Bipolar Disorder: Rate of Manic Switching and Change in Disease Severity. *Perspect Psychiatr Care.* 2018;54(2):100–106. https://doi.org/10.1111/ppc.12205.
11. Taylor W., Zald D., Felger J., Christman S., Claassen D., Horga G. et al. Influences of dopaminergic system dysfunction on late-life depression.

Mol Psychiatry. 2021;10.1038/s41380-021-01265-0. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01265-0.
12. Dionys V., Sienaert P. Pramipexole in bipolar depression: a literature review and clinical recommendations. *Tijdschr Psychiatr.* 2021;63(9):658–664. (In Dutch) Available at: http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/assets/articles/63-2021-9-artikel-dionys.pdf.
13. Jiang D., Jiang L., Wang Y., Li M. The role of pramipexole in the treatment of patients with depression and Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Psychiatr.* 2021;61:102691. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102691.
14. Taguchi S., Koide H., Oiwa H., Hayashi M., Ogawa K., Ito C. et al. Antiparkinsonian drugs as potent contributors to nocturnal sleep in patients with Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2021;16(7):e0255274. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255274.
15. Gossard T.R., Trotti L.M., Videnovic A., St Louis E.K. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):140–155. https://doi.org/10.1007/s13311-021-01019-4.
16. Koo B. Restless Leg Syndrome Across the Globe: Epidemiology of the Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin.* 2015;10(3):189–205. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.004.
17. Ахмадулина А.О., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Синдром беспокойных ног при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10–2):80–88. https://doi.org/10.17116/jnevro202012010280.
Akhmadulina A.O., Levin O.S., Poluektov M.G. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(10–2):80–88. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202012010280.
18. Turrini A., Raggi A., Calandra-Buonaura G., Martinelli P., Ferri R., Provini F. Not only limbs in atypical restless legs syndrome. *Sleep Med Rev.* 2018;38:50–55. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.03.007.
19. Yulug B., Hanoglu L. Pramipexole Responsive Neck Numbness: The Therapeutic Role of Dopamine Agonists in the Spinal Cord Indicating to a Common Spinal Pathophysiology with Restless Leg Syndrome (RLS)? *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(3):221–222. https://doi.org/10.2174/1574884711666160719162015.
20. McCall C.A., Winkelman J.W. Respiratory-Related Leg Movements of Sleep Are Associated With Serotonergic Antidepressants But Not Bupropion. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(9):1569–1576. https://doi.org/10.5664/jcsm.7338.
21. Sałat K., Furgała-Wojas A. Serotonergic Neurotransmission System Modulator, Vortioxetine, and Dopaminergic D_2/D_3 Receptor Agonist, Ropinirole, Attenuate Fibromyalgia-Like Symptoms in Mice. *Molecules.* 2021;26(8):2398. https://doi.org/10.3390/molecules26082398.
22. Lindenbach D., Das B., Conti M., Meadows S., Dutta A., Bishop C. D-512, a novel dopamine $D_{2/3}$ receptor agonist, demonstrates greater anti-Parkinsonian efficacy than ropinirole in Parkinsonian rats. *Br J Pharmacol.* 2017;174(18):3058–3071. https://doi.org/10.1111/bph.13937.
23. Pehrson A., Jeyarajah T., Sanchez C. Regional distribution of serotonergic receptors: a systems neuroscience perspective on the downstream effects of the multimodal-acting antidepressant vortioxetine on excitatory and inhibitory neurotransmission. *CNS Spectr.* 2016;21(2):162–183. https://doi.org/10.1017/S1092852915000486.
24. Mohee A., Bretsztajn L., Eardley I. The evaluation of apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(11):1447–1453. https://doi.org/10.1517/17425255.2012.727797.
25. Mulhall J. Sublingual apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(2):295–302. https://doi.org/10.1517/13543784.11.2.295.
26. Guillén V., Rueda J., Lopez-Argumedo M., Solà I., Ballesteros J. Apomorphine for the Treatment of Erectile Dysfunction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Sex Behav.* 2020;49(8):2963–2979. https://doi.org/10.1007/s10508-020-01817-5.
27. Motyl J., Przykaza Ł., Boguszewski P., Kosson P., Strosznajder J. Pramipexole and Fingolimod exert neuroprotection in a mouse model of Parkinson's disease by activation of sphingosine kinase 1 and Akt kinase. *Neuropharmacology.* 2018;135:139–150. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.023.
28. Cooper J., Van Raamsdonk J. Modeling Parkinson's Disease in *C. elegans*. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(1):17–32. https://doi.org/10.3233/JPD-171258.
29. Sarkar S., Feany M. Precision Medicine on the Fly: Using Drosophila to Decipher Gene-Environment Interactions in Parkinson's Disease. *Toxicol Sci.* 2021;182(2):159–167. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab060.
30. Varga S., Qi C., Podolsky E., Lee D. A new Drosophila model to study the interaction between genetic and environmental factors in Parkinson's disease. *Brain Res.* 2014;1583:277–286. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.021.
31. Naz F., Rahul, Fatima M., Naseem S., Khan W., Mondal A., Siddique Y. Ropinirole silver nanocomposite attenuates neurodegeneration in the transgenic *Drosophila melanogaster* model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 2020;177:108216. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108216.
32. Takahashi S., Morimoto S., Okano H. Ropinirole Hydrochloride, a Candidate Drug for ALS Treatment. *Brain Nerve.* 2019;71(9):943–952. https://doi.org/10.11477/mf.1416201386.
33. Morimoto S., Takahashi S., Fukushima K., Saya H., Suzuki N., Aoki M. et al. Ropinirole hydrochloride remedy for amyotrophic lateral sclerosis – Protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, and open-label continuation phase I/IIa clinical trial (ROPALS trial). *Regen Ther.* 2019;11:143–166. https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.07.002.
34. Okano H., Yasuda D., Fujimori K., Morimoto S., Takahashi S. Ropinirole, a New ALS Drug Candidate Developed Using iPSCs. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(2):99–109. https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.002.
35. Takahashi S., Morimoto S., Fukushima K., Nakahara J., Okano H. Ropinirole Hydrochloride for ALS. *Brain Nerve.* 2019;71(11):1279–1288. https://doi.org/10.11477/mf.1416201438.
36. Salman M., Tabassum H., Parvez S. Nrf2/HO-1 mediates the neuroprotective effects of pramipexole by attenuating oxidative damage and mitochondrial perturbation after traumatic brain injury in rats. *Dis Model Mech.* 2020;13(8):dmm045021. https://doi.org/10.1242/dmm.045021.
37. Dudhipala N., Gorre T. Neuroprotective Effect of Ropinirole Lipid Nanoparticles Enriched Hydrogel for Parkinson's Disease: In Vitro, Ex Vivo, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation. *Pharmaceutics.* 2020;12(5):448. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050448.
38. Andrabi S., Ali M., Tabassum H., Parveen S., Parvez S. Pramipexole prevents ischemic cell death via mitochondrial pathways in ischemic stroke. *Dis Model Mech.* 2019;12(8):dmm033860. https://doi.org/10.1242/dmm.033860.
39. Andrabi S., Tabassum H., Parveen S., Parvez S. Ropinirole induces neuroprotection following reperfusion-promoted mitochondrial dysfunction after focal cerebral ischemia in Wistar rats. *Neurotoxicology.* 2020;77:94–104. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.12.004.
40. Sanderson T., Reynolds C., Kumar R., Przyklenk K., Hüttemann M. Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. *Mol Neurobiol.* 2013;47(1):9–23. https://doi.org/10.1007/s12035-012-8344-z.

Информация об авторах:

Васенина Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; hel_vas@mail.ru
Ганькина Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ganya1987@mail.ru
Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; neurolev@mail.ru

Information about the authors:

Elena E. Vasenina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology with a Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; hel_vas@mail.ru
Olga A. Gankina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology with a Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ganya1987@mail.ru
Oleg S. Levin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with a Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; neurolev@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-95-99

Клинический случай / Clinical case

Диабетическая невропатия в сочетании с дефицитарным состоянием

О.Е. Зиновьева✉, https://orcid.org/0000-0001-5937-9463, zinovyevaolga@yandex.ru
П.Д. Егоров, https://orcid.org/0000-0003-0238-1604, egorovpd@vk.com
В.Н. Новиков, https://orcid.org/0000-0002-4087-4322, vazlav001@gmail.com
И.М. Ловчев, https://orcid.org/0000-0003-3282-2116, lovchevim@rambler.ru
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме
Диабетическая полиневропатия (ДПН) – наиболее частое осложнение сахарного диабета (СД) со стороны периферической нервной системы. Распространенной клинической формой ДПН является дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия. Основу патогенеза ДПН составляет хроническая гипергликемия, которая приводит к накоплению продуктов избыточного гликирования в различных органах и тканях, в т. ч. к поражению *vasa nervorum*, участвующим в кровоснабжении периферических нервов. Тщательный подход к диагностике ДПН обеспечивает своевременное выявление данной патологии и начало этиотропной и патогенетической терапии, что достоверно снижает скорость прогрессирования ДПН, а на ранних стадиях приводит к регрессу клинических проявлений заболевания. Длительная терапия сахароснижающим препаратом – Метформином – нередко приводит к развитию дефицита витаминов группы В вследствие нарушения всасывания в кишечнике.
В работе представлено наблюдение пациентки, 68 лет, с СД 2-го типа с клиническими проявлениями диабетической и дефицитарной невропатии. Наряду с медикаментозной коррекцией СД проводилась патогенетическая терапия ДПН препаратом альфа-липоевой кислоты и комбинированным препаратом, содержащим витамины В1, В6, В12. Также приведено обсуждение эффективности комплексной патогенетически обоснованной терапии, выраженной ослаблением клинических проявлений ДПН и регрессом сенситивной атаксии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, патогенетическое лечение, альфа-липоевая кислота, нейротропные витамины группы В

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Новиков В.Н., Ловчев И.М. Диабетическая невропатия в сочетании с дефицитарным состоянием. *Медицинский совет*. 2022;16(2):95–99. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-95-99.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diabetic neuropathy in combination with deficiency state

Olga E. Zinovyeva✉, https://orcid.org/0000-0001-5937-9463, zinovyevaolga@yandex.ru
Pavel D. Egorov, https://orcid.org/0000-0003-0238-1604, egorovpd@vk.com
Viacheslav N. Novikov, https://orcid.org/0000-0002-4087-4322, vazlav001@gmail.com
Ivan M. Lovchev, https://orcid.org/0000-0003-3282-2116, lovchevim@rambler.ru
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract
Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common neurological complication of diabetes mellitus. The most common type of DPN is distal symmetric, predominantly sensory, polyneuropathy. Chronic hyperglycemia plays a key role in DPN pathogenesis. It leads to accumulation of advanced glycation end products in tissues, including vasa nevrorum that supply peripheral nerves with oxygen. Thorough diagnostic approach to DPN is crucial for early detection of this condition. Early diagnosis and treatment slow DPN progression rates and leads to symptom reduction. Long-lasting metformin therapy may cause vitamin B deficiency. This article describes a comprehensive approach to the treatment of patient with type 2 diabetes and symptomatic diabetic and vitamin deficiency neuropathy. Apart from DM therapy, the patient received pathogenesis-based therapy of DPN with alpha-lipoic acid and a combination of vitamins B1, B6 and B12. Such pathogenesis-based approach has shown to decrease severity of DPN symptoms and reduce sensory ataxia.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, pathogenetic treatment, alpha-lipoic acid, neurotropic B vitamins

For citation: Zinovyeva O.E., Egorov P.D., Novikov V.N., Lovchev I.M. Diabetic neuropathy in combination with deficiency state. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):95–99. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-95-99.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Новиков В.Н., Ловчев И.М., 2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время около 537 млн людей по всему миру болеют сахарным диабетом (СД), и распространенность этого заболевания с каждым годом только растет. Предположительно, к 2040 г. СД будет страдать каждый десятый житель планеты, т. е. болезнь приобретет масштаб эпидемии[1]. В Российской Федерации также продолжается рост распространенности СД: с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [1]. Диабетическая полиневропатия (ДПН) – самое частое неврологическое осложнение СД. Ранняя диагностика и лечение ДПН крайне важны, поскольку данная патология может приводить к развитию серьезных осложнений вплоть до ампутации конечностей.

Существует несколько клинических форм диабетической невропатии: дистальная симметричная сенсорномоторная полиневропатия; автономные невропатии (кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная); судомоторная дисфункция; мононевропатии черепных или периферических нервов; радикуло- и полирадикулопатии [2]. Наиболее распространенной из них является дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия, распространенность которой колеблется от 20 до 75% случаев [3]. Такая вариабельность обусловлена различием контингента обследованных больных, а также используемыми диагностическими методами. Только инструментальное нейрофизиологическое обследование позволяет объективизировать самую раннюю асимптомную стадию невропатии, наиболее перспективную в отношении восстановления структуры и функции нервов.

Клинические проявления дистальной формы ДПН обычно проявляются через несколько месяцев или лет с момента появления симптомов СД. Следует отметить, что диагноз СД 2-го типа, на долю которого приходится около 90% всех случаев заболевания, нередко устанавливается через несколько лет после развития таких симптомов, как полидипсия и полиурия, вследствие игнорирования их пациентами, в результате чего создается впечатление, что ДПН относится к первым проявлениям СД. Характерные симптомы ДПН: чувствительные и легкие двигательные нарушения в дистальных отделах конечностей [4]. Клинически они проявляются гипестезией, парестезиями, болями и онемением (чаще в области стоп), снижением вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов. Зачастую пациенты описывают указанные нарушения как ощущения покалывания, появление «мурашек», прохождение разрядов электрического тока. Интенсивность симптомов нарастает в ночное время, нарушая сон больных.

Диабетическая микроангиопатия имеет значимую роль в патогенезе ДПН, т. к. именно при поражении микрососудистого русла на фоне хронической гипергликемии развивается повреждение нервной ткани. Нарушение микроциркуляции провоцирует генерацию активных форм кислорода (оксидативный стресс), что приводит к повреждению клеточных мембран [5]. В условиях гипергликемии также активируются альтернативные пути утилизации глюкозы, такие как полиоловый и гексозаминовый пути, что приводит к накоплению в нервной ткани продуктов неферментативного гликирования. В норме утилизация глюкозы происходит через пентозофосфатный путь, чему способствует тиамин-зависимый фермент – транскетолаза. По данным O. Al-Attas et al., полученным в результате проведения исследования в 2012 г., у пациентов с СД 1-го и 2-го типов наблюдается уменьшение концентрации тиамина в плазме крови на 75,7 и 49,6% соответственно [6]. В условиях недостатка тиамина активность транскетолазы снижается, что влечет за собой избыточную активацию альтернативных путей утилизации глюкозы, развитие оксидативного стресса и накопление конечных продуктов гликирования в тканях [7].

Диагностика ДПН включает тщательную оценку клинической симптоматики заболевания с использованием специальных шкал (шкала общих симптомов, шкала невропатических нарушений и др.), данных анамнеза и объективного осмотра пациента. Основной метод инструментальной диагностики ДПН – электронейромиография (ЭНМГ). Характерными изменениями ДПН являются признаки поражения нервных волокон, преимущественно по типу аксонопатии. В некоторых случаях при наличии клинической симптоматики ЭНМГ не выявляет каких-либо отклонений от нормы, что может свидетельствовать о т. н. невропатии тонких волокон, наличие которой можно объективизировать с помощью метода количественного сенсорного и вегетативного тестирования, конфокальной микроскопии нервов роговицы, оценки интраэпидермальных нервных волокон в биоптате кожи [8]. Электрофизиологические методы наиболее важны для дифференциальной диагностики различных форм невропатии.

В основе лечения ДПН лежит немедикаментозная и медикаментозная терапия СД. К немедикаментозным методам относится соблюдение принципов здорового питания, контроль массы тела, двигательная активность. Медикаментозная терапия включает в себя этиотропную терапию (противодиабетические препараты), патогенетическую (витамины группы В, антиоксиданты) и симптоматическую (антиконвульсанты и антидепрессанты для купирования невропатической боли). В качестве патогенетической терапии широко применяются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, в частности, Берлитион (ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Германия). Альфа-липоевая кислота – естественный липофильный антиоксидант, достоверно замедляющий прогрессирование ДПН за счет снижения выраженности оксидативного стресса [9–12]. В качестве важного звена патогенеза ДПН рассматривается дефицит тиамин-зависимого фермента транскетолазы, в связи с чем необходима его медикаментозная коррекция. Известно, что на фоне длительного приема Метформина у пациентов с ДПН также развивается дефицит витамина В12, проявляющийся сенситивной атаксией вследствие поражения задних столбов спинного

[1] IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. Available from: https://www.diabetesatlas.org/en.

мозга и волокон глубокой чувствительности в составе периферических нервов [13, 14]. С целью одновременной коррекции мультидефицитарного состояния необходимо проведение комплексной витаминотерапии. К комбинированным препаратам, содержащим витамины группы В, относится Нейробион (Merck & Co., Inc., Австрия), в состав которого входят витамины В1, В6 и В12 в терапевтических дозах. Помимо восполнения дефицита витаминов каждый из компонентов препарата (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) способствует восстановлению структуры и функций нервных волокон [15–17].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н., 68 лет, обратилась в Клинику нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова с жалобами на ощущение онемения, сухость кожи стоп, ломкость ногтей, болезненность при прикосновении к коже стоп, неустойчивость при ходьбе, нарастающую в темное время суток, которая периодически приводит к падениям. Из анамнеза известно, что 10 лет назад во время ежегодной диспансеризации у пациентки была выявлена гипергликемия (до 10,6 ммоль/л) и глюкозурия (до 2 ммоль/л). Был установлен СД 2-го типа, в связи с чем больной была рекомендована диета в сочетании с контролем уровня гликемии. Пациентка добросовестно выполняла рекомендации врача, однако 6 лет назад появились онемение, ощущение покалывания в стопах, болезненность при прикосновении кожи стоп к постельному белью. При лабораторном обследовании отмечалась декомпенсация углеводного обмена, в связи с чем был назначен Метформин в дозе 1500 мг/сут, на фоне приема которого уровень гликемии снизился до 6,5–8,8 ммоль/л, показатели HbA1c не превышали 7,5%, уменьшилась выраженность сенсорных нарушений. Через 4 года присоединилась неустойчивость при ходьбе, усиливающаяся в темное время суток и нередко приводящая к падениям. При осмотре в клинике отмечалось повышение массы тела (ИМТ = 28,6, предожирение), АД составляло 130/90 мм рт. ст., пульс – 76 уд/мин, ритмичный, присутствовала сухость кожи голеней и стоп, ломкость ногтей. При неврологическом осмотре было выявлено следующее: черепные нервы без патологии, слабость в разгибателях стоп (4 балла), невозможность ходьбы на пятках, сухожильные рефлексы с рук снижены, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют, снижение болевой и температурной чувствительности с уровня средних третей голеней, отсутствие вибрационной чувствительности в стопах, ее снижение с уровня реберной дуги, нарушение мышечно-суставного чувства в пальцах стоп. В пробе Ромберга пациентка неустойчива при закрывании глаз. Таким образом, у пациентки отмечались следующие неврологические синдромы: полиневропатический синдром в виде дистальной симметричной, преимущественно сенсорной, полиневропатии, а также синдром сенситивной атаксии.

По результатам клинического анализа крови была выявлена умеренная гипергликемия – 7,6–9,2 ммоль/л, HbA1c составил 7,0%, в анализе мочи глюкоза не определялась. При лабораторном исследовании было отмечено также снижение содержания в плазме крови В1 (тиамина) до 1,6 нг/мл (норма – 2,1–4,3 нг/мл), В12 – до 127 нг/л (норма – 214–864 нг/л), фолиевой кислоты – 3,9 нг/мл (норма – 7–45 нг/мл), а также повышение гомоцистеина до 16 мкмоль/л (норма – 3,7–11 мкмоль/л).

Результаты ЭНМГ указывали на наличие аксонального поражения чувствительных и двигательных волокон нервов нижних конечностей. МРТ грудного отдела позвоночника (Т2-взвешенное изображение) выявило двусторонние симметричные участки гиперинтенсивного сигнала в задних канатиках спинного мозга.

На основании данных анамнеза, осмотра и дополнительного обследования был поставлен следующий клинический диагноз: Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия. Полидефицитарное состояние. Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга.

Назначенное лечение включало сахароснижающую терапию; диету, направленную на снижение массы тела; витамин В12 (в составе препарата Нейробион) внутримышечно в дозе 1000 мкг/сут в течение 2 нед., затем 1 раз в нед., после этого 1 раз в мес. длительно под контролем неврологического статуса и содержания В12 в плазме крови; таблетированную форму комбинированного препарата Нейробион по 2 таблетки в сутки в течение 8 нед.; препарат альфа-липоевой кислоты (Берлитион) в дозе 600 мкг/сут; фолиевую кислоту в дозе 5 мкг/сут. На фоне проводимой терапии регрессировали проявления сенситивной атаксии, аллодинии, уменьшилась выраженность и зона нарушений поверхностной чувствительности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении представлено сочетание двух клинических синдромов: полиневропатического, обусловленного диффузным поражением дистальных сегментов волокон и периферических нервов, и синдрома сенситивной атаксии, основу которого составляет нарушение глубокой чувствительности. При неврологическом осмотре выявлен проводниковый тип нарушений глубокой чувствительности, что указывало на спинальный уровень поражения, не характерный для дистальной симметричной диабетической полиневропатии. Данное предположение было подтверждено результатами МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга, выявившими наличие очагового поражения спинного мозга, характерного для фуникулярного миелоза (подострая комбинированная дегенерация спинного мозга). Снижение уровня В12 в плазме крови в сочетании с гипергомоцистеинемией подтвердило факт дефицитарного состояния, вероятно, лекарственно-индуцированного. В настоящее время известно, что длительный прием сахароснижающего препарата Метформин в терапевтических дозах может привести к дефициту В12 и к обусловленному им фуникулярному миелозу с возможными гематологическими нарушениями в виде мегалобластной

анемии [14]. Гематологические изменения при дефиците B12 встречаются реже, развиваются позже и их чувствительность меньше неврологических, которые, в свою очередь, полиморфны и включают в себя клинические проявления энцефало-, миело- и/или полиневропатии. В лечении фуникулярного миелоза следует ориентироваться именно на неврологические проявления дефицитарного состояния, а в случаях длительного приема Метформина рекомендован регулярный контроль уровня B12 в плазме крови [18]. Таким образом, у пациентки с СД 2-го типа развились неврологические нарушения различной природы: сосудисто-метаболические нарушения в виде дистальной симметричной ДПН и дефицитарные, проявляющиеся симптомами подострой комбинированной дегенерации спинного мозга.

В описанном клиническом случае продемонстрирована эффективность комплексной терапии пациентки с СД 2-го типа с ДПН и полидефицитарным состоянием. Помимо оптимальной сахароснижающей терапии и коррекции факторов риска прогрессирования ДПН, необходимо воздействие на различные звенья патогенеза данной нозологии. Своевременное выявление и коррекция дефицита витаминов группы В, а также назначение антиоксидантной терапии позволяют замедлить прогрессирование ДПН, снизить выраженность клинических проявлений и отсрочить, а в ряде случаев и предотвратить, развитие инвалидизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПН является самым частым неврологическим осложнением СД, которое значительно снижает качество жизни. Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга относится к нежелательным эффектам Метформина – препарата выбора для коррекции углеводного обмена в случаях с СД 2-го типа. Тщательный клинический анализ неврологических симптомов с последующим использованием информативных лабораторных и инструментальных диагностических методов обеспечивает своевременное выявление сочетанной патологии и выбор патогенетических методов лечения. В статье подробно описан комплексный подход к лечению пациентки, который позволил достичь оптимального терапевтического эффекта.

Поступила / Received 27.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2022
Принята в печать / Accepted 28.01.2022

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4–61. https://doi.org/10.14341/dm12208.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2S):4–61. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/dm12208.
2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15–S33. https://doi.org/10.2337/dc21-S002.
3. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A. et al. Diabetic Neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. https://doi.org/10.2337/dc16-2042.
4. Paisley A.N., Abbott C.A., van Schie C.H.M., Boulton A.J.M. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med*. 2002;19(5):400–405. https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00706.x.
5. Ziegler D. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(3):208–220. https://doi.org/10.2174/157339911795843113.
6. Al-Attas O.S., Al-Daghri N.M., Alfadda A.A., Abd-Alrahman S.H., Sabico S. Blood thiamine and its phosphate esters as measured by high-performance liquid chromatography: levels and associations in diabetes mellitus patients with varying degrees of microalbuminuria. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(11):951–956. https://doi.org/10.3275/8126.
7. Whitfield K.C., Bourassa M.W., Adamolekun B., Bergeron G., Bettendorff L., Brown K.H. et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):3–43. https://doi.org/10.1111/nyas.13919.
8. Ziegler D., Papanas N., Zhivov A., Allgeier S., Winter K., Ziegler I. et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(7):2454–2463. https://doi.org/10.2337/db13-1819.
9. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93(12):1021–1027. https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0353.
10. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(18):2721–2731. https://doi.org/10.1517/14656566.2014.972935.
11. Бреговский В.Б., Храмилин В.Н., Демидова И.Ю., Строков И.А., Гурьева И.В. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):60–68. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-distalnaya-polineyropatiya-obzor-sovremennyh-rekomendatsiy/pdf.
Beregovsky V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Strokov I.A., Guryeva I.V. Distal diabetic neuropathy: review of evidence-based recommendations. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(1):60–68. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-distalnaya-polineyropatiya-obzor-sovremennyh-rekomendatsiy/pdf.
12. Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой? *Эффективная фармакотерапия*. 2013;32(3):40–46. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polinevropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html.
Strokov I.A., Fokina A.S., Golovacheva V.A. Alpha-lipoic acid – a proper choice for the treatment of diabetic neuropathy? *Effective Pharmacotherapy*. 2013;32(3):40–46. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_lechit_diabeticheskuyu_polinevropatiyu_alfalipoevoy_kislotoy.html.
13. Liu L., Huang X., Wang B., Song Y., Lin T., Zhou Z. et al. Vitamin B_{12} and risk of diabetes: new insight from cross-sectional and longitudinal analyses of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001423. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001423.
14. Yang W., Cai X., Wu H., Ji L. Associations between metformin use and vitamin B_{12} levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. 2019;11(9):729–743. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12900.
15. Jayabalan B., Low L.L. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016;57(2):55–59. https://doi.org/10.11622/smedj.2016027.
16. Mascolo E., Vernì F. Vitamin B6 and Diabetes: Relationship and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3669. https://doi.org/10.3390/ijms21103669.
17. Valdés-Ramos R., Guadarrama-López A.L., Martínez-Carrillo B.E., Benítez-Arciniega A.D. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(1):54–63. https://doi.org/10.2174/1871530314666141111103217.
18. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина B_{12}. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):58–64. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/priem-metformina-provotsiruet-narusheniya-gomeostaza-vitamina-v12/pdf.
Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Tomilova I.K. The application of metformin provokes disturbance in vitamin B_{12} homeostasis. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):58–64. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/priem-metformina-provotsiruet-narusheniya-gomeostaza-vitamina-v12/pdf.

Информация об авторах:

Зиновьева Ольга Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zinovyevaolga@yandex.ru

Егоров Павел Дмитриевич, клинический ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; egorovpd@vk.com

Новиков Вячеслав Никитич, студент, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vazlav001@gmail.com

Ловчев Иван Михайлович, студент, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; lovchevim@rambler.ru

Information about the authors:

Olga E. Zinovyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zinovyevaolga@yandex.ru

Pavel D. Egorov, Clinical Resident of Department of Neurology and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; egorovpd@vk.com

Viacheslav N. Novikov, Student, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vazlav001@gmail.com

Ivan M. Lovchev, Student, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lovchevim@rambler.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-100-106

Обзорная статья / Review article

Локальная инъекционная терапия: применение гиалуроновой кислоты при остеоартрите и других заболеваниях суставов

И.С. Дыдыкина[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-2985-8831, dydykina_is@mail.ru
П.С. Коваленко[1], https://orcid.org/0000-0002-6076-4374, polina_dydykina@mail.ru
А.В. Аболешина[1], https://orcid.org/0000-0003-3431-5580, abolyoshina@yandex.ru
А.А. Коваленко[2], https://orcid.org/0000-0002-3333-0220, alexey-kovalenko@yandex.ru

[1] Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В статье обсуждается применение локальной инъекционной терапии (ЛИТ) в артрологической практике. Целью ЛИТ является введение лекарственного средства в полость сустава или периартикулярно, удаление избыточного количества синовиальной жидкости из полости сустава с последующим анализом его состава для проведения дифференциального диагноза и принятия решения о лечебной тактике. Наиболее часто используются при ЛИТ глюкокортикоиды, гиалуроновая кислота (ГлК), аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма. Метод введения ГлК в полость сустава рассматривается экспертами как перспективный способ лечения остеоартрита, наиболее распространенного хронического заболевания суставов. Препараты на основе ГлК различаются между собой по концентрации, молекулярному весу и методике производства. В статье представлены результаты исследований с использованием высоко- или низкомолекулярных препаратов ГлК при лечении пациентов с остеоартритом коленных, тазобедренных и мелких суставов. Обращается внимание на то, что ЛИТ препаратами ГлК применяется при лечении других заболеваний костно-мышечной системы. Представлены данные, в т. ч. отечественных авторов, об эффективности ГлК при ОА плечевых суставов, при синдроме сдавления ротаторов плеча. Так, восстановление объема движений и значительное уменьшение боли в области плеча было достигнуто на фоне применения от 3 до 5 инъекций препарата ГлК, произведенного в Российской Федерации методом бактериальной ферментации. Уникальная технология производства препарата ГлК позволяет снизить риск содержания бактериальных эндотоксинов, полностью очистить раствор от гиалуронидазы, повысить однородность, сохранить молекулярную массу. На основании полученных доказательств эффективности и безопасности препараты ГлК включены различными медицинскими ассоциациями и профессиональными сообществами в российские и международные клинические рекомендации по лечению ОА.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, остеоартрит, костно-мышечная система, купирование боли, нормализация внутрисуставной среды

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Аболешина А.В., Коваленко А.А. Локальная инъекционная терапия: применение гиалуроновой кислоты при остеоартрите и других заболеваниях суставов. *Медицинский совет*. 2022;16(2):100–106. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-100-106.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local injection therapy: the use of hyaluronic acid in osteoarthritis and other joint diseases

Irina S. Dydykina [1]✉, https://orcid.org/0000-0002-2985-8831, dydykina_is@mail.ru
Polina S. Kovalenko [1], https://orcid.org/0000-0002-6076-4374, polina_dydykina@mail.ru
Aleksandra V. Aboleshina [1], https://orcid.org/0000-0003-3431-5580, abolyoshina@yandex.ru
Alexey A. Kovalenko [2], https://orcid.org/0000-0002-3333-0220, alexey-kovalenko@yandex.ru

[1] Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article deals with local injection therapy (LIT) in arthrological practice, the purpose of which is the introduction of a drug into the joint cavity or periarticularly, removal of excess synovial fluid from the joint cavity with subsequent analysis of its composition for differential diagnosis and decision-making on treatment tactics. The most commonly used in LIT are glucocorticoids, hyaluronic acid (GlK), autologous platelet-rich plasma. The method of introducing GLA into the joint cavity is considered by experts as a promising method for the treatment of osteoarthritis, the most common chronic joint disease. GlK-based preparations differ in concentration, molecular weight and production method. The article presents the results of studies using high- or

© Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Аболешина А.В., Коваленко А.А., 2022

low-molecular drugs GlK in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee, hip and small joints. Attention is drawn to the fact that LIT with GlK preparations is used in the treatment of other diseases of the musculoskeletal system. Data are presented, including those of Russian authors, on the effectiveness of GlK in OA of the shoulder joints, in the syndrome of compression of the shoulder rotators. Thus, the restoration of range of motion and a significant reduction in pain in the shoulder area was achieved against the background of the use of 3 to 5 injections of the GlK preparation produced in the Russian Federation by bacterial fermentation. The unique production technology of the GlK preparation makes it possible to reduce the risk of bacterial endotoxins, completely purify the solution from hyaluronidase, increase homogeneity, and preserve the molecular weight. On the basis of the obtained evidence of efficacy and safety, HLA preparations are included by various medical associations and professional communities in Russian and international clinical guidelines for the treatment of OA.

Keywords: hyaluronic acid, osteoarthritis, musculoskeletal system, pain relief, normalization of the intra-articular environment

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Aboleshina A.V., Kovalenko A.A. Local injection therapy: the use of hyaluronic acid in osteoarthritis and other joint diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(2):100–106. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-100-106.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) в артрологической практике – это целенаправленное введение лекарственного препарата в суставы или периартикулярные ткани с целью купирования боли, воспаления, нормализации внутрисуставной среды. Наряду с этим, пункция суставов, которая также является методом ЛИТ, позволяет удалить избыточное количество синовиальной или геморрагической жидкости из полости сустава с последующим анализом ее состава для проведения дифференциального диагноза и выбора тактики лечения пациента. Метод ЛИТ известен более 100 лет, доказал свою эффективность и безопасность, широко используется врачами разных специальностей. За последние 30 лет ЛИТ значительно изменилась в связи с появлением новых препаратов и схем их введения, совершенствованием техники манипуляций, расширением показаний. В клинических рекомендациях APP (Ассоциация ревматологов России), ACR (Американская коллегия ревматологов), EULAR (Европейская антиревматическая лига) внутрисуставное введение лекарственных средств рассматривается как один из основных методов лечения целого ряда заболеваний суставов [1, 2].

Выбор препарата, его дозы, кратности введения при ЛИТ осуществляется с учетом показаний и противопоказаний, локализации введения и положения больного. Большое значение уделяется материально-техническому обеспечению (специальное помещение, оборудование рабочего места, освещение и пр.), обучению персонала, вопросам асептики и антисептики с целью предупреждения инфицирования и возникновения осложнений. Осложнения ЛИТ могут быть местными (инфильтрат, абсцесс, поломка иглы, тромбофлебит, некроз тканей, гематома, липодистрофия) и общими (медикаментозная или воздушная эмболия, повреждение нервных структур, повреждение артерий, аллергические реакции, анафилактический шок). Инфильтрат – самое частое осложнение ЛИТ, характеризуется образованием уплотнения в месте инъекции, которое определяется при пальпации. Причиной возникновения инфильтрата может быть введение лекарственного средства в один и тот же участок или нарушение правил асептики на этапе подготовки и во время выполнения инъекций. Ятрогенные осложнения могут быть связаны с ошибочным введением лекарственного препарата.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Одними из широко используемых препаратов ЛИТ являются глюкокортикоиды (ГК) короткого (гидрокортизон) и пролонгированного (метилпреднизолон, триамсинолон, бетаметазон) действия. Впервые гидрокортизон был введен в коленный сустав при ревматоидном артрите в 1951 г., а спустя 10 лет уже был представлен анализ результатов более чем ста тысяч инъекций препарата у 4 000 больных, который подтвердил противовоспалительный и анальгетический эффект препарата и безопасность повторных инъекций ГК [3]. В настоящее время эффективность ЛИТ ГК не вызывает сомнений и ассоциируется с уменьшением синовита при аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваниях, проявлений теносиновита, в т. ч. посттравматического, снижением воспаления периартикулярных мягких тканей, купированием приступов и атак при микрокристаллических артропатиях. Вопрос о необходимости и кратности повторных инъекций ГК решается индивидуально, т. к. частое и необоснованное введение может сопровождаться развитием лекарственной зависимости, повышением артериального давления или содержания глюкозы в сыворотке крови, возникновением и прогрессированием глаукомы, катаракты, вторичного остеоартрита, остеонекроза, других серьезных локальных осложнений, таких как атрофия мышц, кожи и подкожно-жировой клетчатки, дегенеративных процессов в ткани сухожилия, которые могут стать причиной его разрыва, и др. [4].

Новым направлением ЛИТ, которое активно развивается в артрологической практике, является применение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, лечебный потенциал которой определяется высокой концентрацией эндогенных факторов роста, стимулирующих

репарацию хрящевой ткани и сухожилий [5]. Целый ряд исследований продемонстрировал эффективность этого метода в уменьшении интенсивности боли, нормализации или улучшении функции коленных, тазобедренных и плечевых суставов [6–8]. Эксперты обращают внимание на то, что при значительных дегенеративных изменениях в суставе эффективность аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы невысокая. Применение этого метода ЛИТ оправданно при свежих локальных дефектах хряща на фоне травмы, в то время как клеточная терапия (аутологичная имплантация хондроцитов, приживление и дифференцировка модифицированных хондроцитов или стволовых клеток, введенных в матрикс-продуцирующие хондроциты) предназначена для восстановления поврежденной ткани хряща и рассматривается как перспективный инновационный метод, применение которого возможно с помощью артроскопических операций или внутрисуставных инъекций, что требует дальнейшего изучения [9, 10].

Большой интерес на протяжении целого ряда лет сохраняется к ЛИТ с использованием гиалуроновой кислоты – гликозаминогликана, в структуре которого представлены повторяющиеся фрагменты β-1,4-D-глюкуроновой кислоты и β-1,3-N-ацетилглюкозамина, образующие молекулы различной массы до 6 500 и даже до 10 900 кДа [11–13]. Гиалуроновая кислота (ГлК) способствует восстановлению механической устойчивости хрящевой ткани и сухожилий, ускорению репаративных процессов за счет повышения синтеза эндогенного гиалуроната, обеспечивает вязкоэластичность, удерживает влагу, осуществляет защитную функцию тканей сустава [14–17]. ГлК ингибирует экспрессию провоспалительных медиаторов ИЛ-1β и ИЛ-6, матриксных металлопротеиназ, снижает синтез простагландина Е2, пролиферацию синовиальных клеток. Оказывает влияние на снижение подвижности лимфоцитов, увеличение жизнеспособности хондроцитов и на ноцицептивные процессы в тканях сустава [15, 17, 18]. Улучшение реологических свойств синовиальной жидкости возможно при замещении измененных молекул эндогенной ГлК. Введение препаратов ГлК в полость сустава позволяет сохранить подвижность суставов, снизить интенсивность боли, стимулировать синтез эндогенной ГлК [19]. Несмотря на то что в настоящее время ЛИТ с использованием ГлК не способна полностью восстановить свойства синовиальной жидкости, этот метод рассматривается экспертами Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) как перспективный способ лечения остеоартрита (ОА) [20].

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ

ОА – наиболее распространенное хроническое заболевание суставов (мелких, средних, крупных), при котором в патологический процесс вовлекаются структуры, образующие сустав. ОА – возрастзависимое заболевание, однако большинство исследователей отмечают, что болезнь помолодела, т. к. клинические и рентгенологические признаки болезни определяются у 30–40-летних пациентов. ОА – одна из основных причин снижения качества жизни и количества потерянных лет трудоспособной жизни. Поэтому поиск эффективных, безопасных методов лечения ОА коленных, тазобедренных, плечевых и мелких суставов – актуальная задача медицины. Учитывая, что прогрессирование ОА сопровождается снижением концентрации ГлК, ее деполимеризацией и приводит к образованию молекул меньшего размера до 2 700 кДа [18], в настоящее время получила развитие концепция вискосупплементации (введение экзогенной ГлК в полость сустава).

Препараты ГлК различаются между собой по концентрации, молекулярному весу, методике производства [21, 22]. Ряд авторов считает, что увеличение вязкоэластичности синовиальной жидкости, восстановление ее реологических свойств возможно с помощью введения в полость сустава препаратов ГлК с высокой молекулярной массой [19, 23–25]. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что при ОА на фоне воспаления происходит деградация высокомолекулярной эндогенной ГлК до низкомолекулярной, это сопровождается возникновением боли и снижением подвижности сустава [26]. Также обсуждается положение о том, что длительность клинического эффекта пропорциональна молекулярной массе, продолжительности нахождения в суставе экзогенной ГлК. В метаанализе G. Lo et al. показана более высокая эффективность высокомолекулярной ГлК при ОА коленного сустава. Однако авторы обращают внимание на высокую гетерогенность проанализированных исследований [26]. Другие исследователи высказывают мнение о том, что низкомолекулярная ГлК обладает в большей степени такими биологическими эффектами, как снижение воспаления, вискоиндукция, изменение соотношения про- и антикатаболических процессов, за счет большей аффинности к соответствующим рецепторам и лигандам [27–31].

Наиболее масштабным исследованием с применением низкомолекулярной ГлК (900 кДа) является AMELIA Project, в которое было включено 306 пациентов с гонартрозом II–III стадии по Kellgren – Lawrence. В соответствии с рандомизацией пациенты получали внутрисуставные инъекции 2,5 мл 1% ГлК или 2,5 мл физиологического раствора (плацебо). Терапия осуществлялась курсами один раз в неделю в течение пяти недель. Всего было проведено 4 курса (через 7, 14 и 27 нед. после первого). По итогам лечения среди получавших ГлК положительный ответ на лечение был на 22% выше, чем в группе плацебо ($p = 0,004$). Авторы отмечают, что число «ответчиков» в основной группе увеличивалось после каждого курса ГлК, в то время как в группе плацебо оставалось практически неизменным. Эффективность оценивалась по шкале ответа на терапию OARSI [32].

Эффект высокомолекулярной ГлК (6000 кДа) представлен в целом ряде работ при ОА коленных суставов (I–III стадии по Kellgren – Lawrence), в т. ч. J. Hermans et al. Один раз в неделю в течение трех недель вводился

внутрисуставно препарат ГлК пациентам основной группы. Контрольная группа лечение ГлК не получала. Через 52 нед. показатели эффективности терапии по критериям OMERACT-OARSI были выше в основной группе ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение интенсивности боли в покое ($p = 0,01$), улучшение показателей шкалы KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome) ($p = 0,01$) и общей оценки состояния здоровья пациентов ($p < 0,0001$) [33].

Возможность использования ГлК при ОА тазобедренных суставов менее изучена в связи с большей сложностью осуществления ЛИТ в полость тазобедренного сустава. Тем не менее интерес к использованию ГлК при ОА тазобедренных суставов не вызывает сомнений [34]. Так, A. Migliore et al. оценили влияние ГлК на интенсивность боли у 120 пациентов с ОА тазобедренного сустава I–IV степени по Kellgren – Lawrence. 4 мл ГлК (1500-2000 кДа) вводили в полость сустава один раз в 6 мес. Была предусмотрена возможность дополнительного введения ГлК по просьбе пациента минимум через 3 мес. после предыдущей инъекции. Через 18 мес. после первого введения препарата отмечено снижение интенсивности боли минимум на 30% относительно исходного: боль по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) – у 60% пациентов, при использовании шкалы Лекена – у 52% пациентов ($p < 0,001$) [35]. Позже авторы опубликовали ретроспективный анализ этой когорты пациентов. Шести хирургам-ортопедам было предложено независимо друг от друга оценить целесообразность проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) на основании клинических и рентгенологических данных пациентов, полученных на первом визите до проведения инъекций ГлК. В группе, где четыре и более хирурга сочли ТЭТС целесообразным, оказалось 93 пациента; в группе с неоднозначной необходимостью ТЭТС (трое специалистов «за», трое «против») – 21 пациент. Затем были проанализированы данные, полученные через 24 и 48 мес. после первого визита (после курса инъекций ГлК). Среди пациентов, для которых ТЭТС было оценено как необходимое, операция была проведена у 17 (18,3%) в течение 24 мес. и у 32 (34,4%) в течение 48 мес. Во второй группе за 48 мес. ТЭТС не была проведена ни у одного пациента из 21. Авторы сделали вывод, что внутрисуставное введение ГлК может отсрочить ТЭТС у пациентов с клиническими симптомами ОА тазобедренного сустава [36].

Изучение эффективности ГлК при ОА тазобедренных суставов сопровождается значительной гетерогенностью клинической выборки и неоднозначностью суждений. Описаны как положительные результаты лечения ГлК, так и их отсутствие [37]. Авторы системного обзора, опубликованного в 2016 г., представили согласованное мнение относительно умеренного, но значимого влияния ГлК на функционирование тазобедренных суставов, пораженных ОА.

Эффективность препаратов ГлК изучалась при заболеваниях суставов кисти. Так, S. Fuchs et al. сравнили эффективность ГлК и ГК при ризартрозе (ОА большого пальца руки). Один раз в неделю в течение трех недель одной группе пациентов вводили внутрисуставно 1 мл 1% ГлК (1200 кДа), другой по той же схеме —10 мг триамцинолона ацетонида. Через 6 мес. после окончания лечения авторы отметили, что эффект ГлК был более продолжительным, сопровождался большим улучшением функции сустава ($p < 0,05$) [38]. Другие исследователи сравнили эффективность ГлК и бетаметазона у пациентов с ризартрозом II–III степени по Kellgren – Lawrence. Одной группе пациентов внутрисуставно один раз в неделю в течение трех недель вводили 5 мг ГлК (500–1000 кДа), другой – комбинацию 1,5 мг бетаметазона ацетата и 1,5 мг бетаметазона динатрия фосфата. Так же как и в предыдущем исследовании, терапия ГлК показала более долгосрочный эффект, большее улучшение функции сустава и более значимое снижение боли у пациентов с тяжелыми симптомами ризартроза ($p < 0,05$) [39].

Положительное действие терапии ГлК отмечается не только при ОА суставов кистей, коленных и тазобедренных суставов, но и при других заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Так, D. Orlandi et al. установили, что сочетанное применение ГлК и ГК при болезни де Кервена (теносиновит, стенозирующий лигаментит, стенозирующий тендовагинит), проявляющейся резкой болью в области запястья при физической нагрузке, обладает преимуществом перед изолированным применением ГК. Они сравнили долгосрочный эффект 1 мл метилпреднизолона ацетата в сочетании с 2 мл физиологического раствора либо в сочетании с 2 мл 0,8% низкомолекулярной ГлК. Через 6 мес. в группе сочетанного использования ГлК и ГК отмечено более значимое уменьшение боли по ВАШ и изменений сухожилий сгибателей (*retinaculum flexorum*) ($p < 0,001$). Авторы отметили, что степень функциональных нарушений (оценивали по опроснику quickDASH) в группе терапии ГК в сочетании с физиологическим раствором была в два раза выше, чем в группе ГлК и ГК [40].

Опубликованы результаты исследований, в т. ч. отечественных ученых, с положительной оценкой эффективности ГлК при ОА плечевых суставов, при синдроме сдавления ротаторов плеча [41]. В статье Е. Яицкой и Д. Струц представлены результаты лечения импиджмент-синдрома первой стадии, которое включало, кроме консервативных комплексных мероприятий в течение 4 нед. и ортопедического режима с иммобилизацией ортезом, введение средства для замещения синовиальной жидкости на основе ГлК Рипарт (1% – 3 мл) от 3 до 5 инъекций с интервалом 7 дней. По итогам лечения у 8 из 10 пациентов, включенных в исследование, после прохождения полного курса терапии зарегистрировано полное восстановление объема движений и отсутствие боли, у 2 пациентов жалобы на боль в области плеча сохранялись, но интенсивность их уменьшилась до 1–2 баллов по ВАШ. Амплитуда движений в суставе увеличилась и составила около 90% от нормальных показателей [42].

Средства для замещения синовиальной жидкости в суставах на основе ГлК под брендом «Рипарт» производятся в России по запатентованной швейцарской технологии методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi* и *Streptococcus zooepidemicus*. Уникальная

технология производства позволила сократить время приготовления раствора с 24 ч до 30 мин, время стерилизации – с 60 до 30 мин, а также производить двойную ультрафильтрацию через фильтр с диаметром пор 5 мкм, что позволило сократить длительность повреждающего термического воздействия, добиться полной денатурации гиалуронидазы и лучшей очистки продукта от белковых включений. В конечном итоге удалось снизить риск содержания бактериальных эндотоксинов, полностью очистить раствор от гиалуронидазы, повысить однородность, снизить вариативность вязкоэластичных характеристик средства для замещения синовиальной жидкости от серии к серии, а также сохранить его молекулярную массу, которая составляет не менее 3 млн Да. Данный показатель является уникальным для средств, полученных процессом ферментации, и обеспечивает оптимальное взаимодействие ГлК с суставным хрящом при ОА суставов. Рипарт, Рипарт Форте и Рипарт Лонг представлены несколькими формами выпуска по 1, 2 и 3 мл в ампуле с дозой 10 мг/мл (Рипарт), 15 мг/мл (Рипарт Форте) и 20 мг/мл (Рипарт Лонг), чего нет практически ни у одного производителя аналогичной продукции.

Эффективность и безопасность применения препаратов ГлК при ОА подтверждена многочисленными исследованиями, систематическими обзорами и метаанализами [43–48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор безопасного и эффективного способа лечения ОА, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, требует тщательного анализа всех факторов. Одновременное использование нефармакологических и фармакологических методов лечения ОА способствует значимому снижению боли, нормализации или увеличению объема движений в суставах, предотвращению инвалидизации. Методам ЛИТ уделяется большое внимание при ОА, они широко используются в клинической практике.

В последние годы отмечается увеличение арсенала средств для профилактики и лечения ОА, нормализации состава синовиальной жидкости, которая осуществляет перемещение питательных веществ и регуляторных цитокинов. Синовиальная жидкость облегчает трение, амортизирует и предупреждает изнашивание суставных поверхностей. Эти функции возможны благодаря молекулам, в первую очередь ГлК, содержащимся в синовиальной жидкости. Установлено, что по мере прогрессирования ОА концентрация и деполимеризация ГлК снижается, образуются молекулы размером 2700–4500 кДа против изначально 6500–10900 кДа, что изменяет свойства и функциональные способности синовиальной жидкости. Внедрение в клиническую практику вискосуплементации (введение экзогенной ГлК в полость сустава) патогенетически обоснованно и клинически целесообразно. Замещение патологически измененных эндогенных молекул ГлК, например, одним из продуктов линейки Рипарт позволяет улучшить реологические свойства синовиальной жидкости, стимулировать синтез эндогенной ГлК, улучшить подвижность суставов. Введение экзогенной ГлК в полость сустава способствует поддержанию упругости хряща, повышению амортизационных свойств и снижению интенсивности боли в области сустава.

Применение ГлК является перспективным методом лечения ОА, что подтверждается мнением ведущих ученых, результатами клинических исследований, метаанализами. С учетом полученных доказательств эффективности и безопасности препаратов ГлК они включены в российские и международные клинические рекомендации лечения ОА различными медицинскими ассоциациями и профессиональными сообществами.

Поступила / Received 13.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2022
Принята в печать / Accepted 09.02.2022

Список литературы / References

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз. В: Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970442616/?anchor=list_item_qevlbt.
Alekseeva L.I. Osteoarthritis. In: Nasonov E.L (ed.). *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.) Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970442616/?anchor=list_item_qevlbt.
2. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. https://doi.org/10.1002/acr.24131.
3. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. , Ковалев В.Ю. Локальная терапия глюкокортикоидами. *РМЖ*. 1999;(8):7–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/LOKALYNAYa_TERAPIYa_GLYuKOKORTIKOIDAMI.
Nasonov E.L., Chichasova N.V., Kovalev V.Yu. Local therapy with glucocorticoids. *RMJ*. 1999;(8):7–10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/LOKALYNAYa_TERAPIYa_GLYuKOKORTIKOIDAMI.
4. Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизмы действия ГК. *РМЖ*. 1999;(8):4–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/OBSchAYa_HARAKTERISTIKA_I_MEHANIZMY_DEYSTVIYa_GK.
Nasonov E.L. General characteristics and mechanisms of action of HA. *RMJ*. 1999;(8):4–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/OBSchAYa_HARAKTERISTIKA_I_MEHANIZMY_DEYSTVIYa_GK.
5. Ахмеров Р.Р. (ред.). *Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting™*. М.: Литтерра; 2014. 150 с. Режим доступа: https://fecoopa.ru/plazma_5_ru.pdf.
Akhmerov R.R. (ed.). *Regenerative medicine based on autologous plasma. Plasmolifting™ technology*. Moscow: Litterra; 2014. 150 p. (In Russ.) Available at: https://fecoopa.ru/plazma_5_ru.pdf.
6. Nejati P., Ghahremaninia A., Naderi F., Gharibzadeh S., Mazaherinezhad A. Treatment of Subacromial Impingement Syndrome: Platelet-Rich Plasma or Exercise Therapy? A Randomized Controlled Trial. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(5):2325967117702366. https://doi.org/10.1177/2325967117702366.
7. Kesikburun S., Tan A.K., Yilmaz B., Yaşar E., Yazicioğlu K. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2013;(11):2609–2616. https://doi.org/10.1177/0363546513496542.
8. Маланин Д.А., Демкин С.А., Демещенко М.В., Байдова К.В. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии. *Гений ортопедии*. 2017;23(1):44–51. https://doi.org/10.18019/1028-4427-2017-23-1-44-51.
Malanin D.A., Demkin S.A., Demeshchenko M.V., Baydova K.V. Platelet-rich autologous plasma in the treatment of patients with stage II osteoarthri-

tis of the knee. *Genij Ortopedii.* 2017;23(1):44–51. (In Russ.) https://doi.org/10.18019/1028-4427-2017-23-1-44-51.
9. Im G.Il. Perspective on Intra-articular Injection Cell Therapy for Osteoarthritis Treatment. *Tissue Eng Regen Med.* 2019;16(4):357–363. https://doi.org/10.1007/s13770-018-00176-6.
10. Im G.Il. Clinical use of stem cells in orthopaedics. *Eur Cell Mater.* 2017;33:183–196. https://doi.org/10.22203/eCM.v033a14.
11. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel).* 2018;10(7):701. https://doi.org/10.3390/polym10070701.
12. Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinární Medicína.* 2008;53(8):397–411. https://doi.org/10.17221/1930-vetmed.
13. Laurent T.C., Laurent U.B., Fraser J.R. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol.* 1996;74(2):a1–a7. https://doi.org/10.1038/icb.1996.32.
14. Удовика М.Н., Жиляев Е.В., Аношенкова О.Н. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околосуставных тканей. *Поликлиника.* 2017;(2):98–104. Режим доступа: http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/98.pdf.
Udovika M.I., Zhilyaev E.V., Anoshenkova O.N. Efficacy of local injection of sodium hyaluronate in the treatment of diseases periarticular soft tissues. *Poliklinika.* 2017;(2):98–104. (In Russ.) Available at: http://www.poliklin.ru/imagearticle/201702(2)/98.pdf.
15. Altman R., Manjoo A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16(321). https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z.
16. Stern R., Jadeja M.J. Hyaluronidases: Their Genomics, Structures, and Mechanisms of Action. *Chem Rev.* 2006;106(3):818–839. https://doi.org/10.1021/cr050247k.
17. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(11):637–640. https://doi.org/10.1136/ard.57.11.637.
18. Bowman S., Awad M.E., Hamrick M.W., Hunter M., Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2018;7(1):6. https://doi.org/10.1186/s40169-017-0180-3.
19. Balazs E.A., Denlinger J.L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993;39:3–9. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8410881.
20. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
21. Найманн А.И. Современные тенденции в лечении остеоартрита. Внутрисуставное применение производных гиалуроновой кислоты. *Лечащий врач.* 2018;(7):42–45. Режим доступа: https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/546.
Naimann A.I. Modern trends in osteoarthritis treatment. Intra-articular application of hydraulic acid preparations. *Lechaschi Vrach.* 2018;(7):42–45. (In Russ.) Available at: https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/546.
22. Кавалерский Г.М., Кавалерский М.Г., Дугина Ю.Л., Рукин Я.А. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты. *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2018;(1):18–22. https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.1.18-22.
Kavalersky G.M., Kavalersky M.G., Dugina Yu.L., Rukin Ya.A. Comparative characteristics of rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid. *Department of Traumatology and Orthopedics.* 2018;(1):18–22. (In Russ.). https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2018.1.18-22.
23. Wobig M., Bach G., Beks P., Dickhut A., Runzheimer J., Schwieger G. et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther.* 1999;21(9):1549–1562. https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)80010-7.
24. Bongkotphet K., Tassanawipas W., Krittiyanunt S., Songpatanasilp T., Sakulbumrungsil R. Comparative efficacy of low- and high-molecular weight intra-articular hyaluronic acids in patients with knee osteoarthritis. *J Heal Res.* 2009;23:87–92. Available at: https://www.thaiscience.info/journals/Article/JHRE/10893391.pdf.
25. Šoltés L., Mendichi R. Molecular characterization of two host–guest associating hyaluronan derivatives. *Biomed Chromatogr.* 2003;17(6):376–384. https://doi.org/10.1002/bmc.252.
26. Lo G.H., LaValley M., McAlindon T., Felson D.T. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;290(23):3115–3121. https://doi.org/10.1001/jama.290.23.3115.
27. Daniel M., Herman S., Dolinar D., Iglic A., Sochor M., Kralj-Iglic V. Contact stress in hips with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;447:92–99. https://doi.org/10.1097/01.blo.0000203472.88926.c8.
28. Stern R., Jedrzejas M.J. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev.* 2006;106(3):818–839. https://doi.org/10.1021/cr050247k.
29. Hiraoka N., Takahashi K.A., Arai Y., Sakao K., Mazda O., Kishida T. et al. Intra-articular injection of hyaluronan restores the aberrant expression of matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritic subchondral bone. *J Orthop Res.* 2011;29(3):354–360. https://doi.org/10.1002/jor.21240.
30. Julovi S.M., Ito H., Nishitani K., Jackson C.J., Nakamura T. Hyaluronan inhibits matrix metalloproteinase-13 in human arthritic chondrocytes via CD44 and P38. *J Orthop Res.* 2011;29(2):258–264. https://doi.org/10.1002/jor.21216.
31. Karna E., Miltyk W., Surazyński A., Pałka J.A. Protective effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of beta1-integrin and insulin-like growth factor-I receptor signaling and collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Mol Cell Biochem.* 2008;308(1–2):57–64. https://doi.org/10.1007/s11010-007-9612-5.
32. Navarro-Sarabia F., Coronel P., Collantes E., Navarro F.J., de la Serna A.R., Naranjo A. et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1957–1962. https://doi.org/10.1136/ard.2011.152017.
33. Hermans J., Bierma-Zeinstra S.M.A., Bos P.K., Niesten D.D., Verhaar J.A.N., Reijman M. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):196. https://doi.org/10.1186/s12891-019-2546-8.
34. De Lucia O., Pierannunzii L.M., Pregnolato F., Verduci E., Crotti C., Valcamonica E. et al. Effectiveness and Tolerability of Repeated Courses of Viscosupplementation in Symptomatic Hip Osteoarthritis: A Retrospective Observational Cohort Study of High Molecular Weight vs. Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid vs. No Viscosupplementation. *Front Pharmacol.* 2019;10:1007. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01007.
35. Migliore A., Massafra U., Bizzi E., Lagana B., Germano V., Piscitelli P. et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500-2,000 kDa; HyalOne) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011;131(12):1677–1685. https://doi.org/10.1007/s00402-011-1353-y.
36. Migliore A., Bella A., Bisignani M., Calderaro M., De Amicis D., Logroscino G. et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTOBRIX study. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1187–1196. https://doi.org/10.1007/s10067-012-1994-4.
37. O'Hanlon C.E., Newberry S.J., Booth M., Grant S., Motala A., Maglione M.A. et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):186. https://doi.org/10.1186/s13643-016-0363-9.
38. Fuchs S., Mönikes R., Wohlmeiner A., Heyse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(1):82–88. https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.07.016.
39. Monfort J., Rotés-Sala D., Segalés N., Montañes F.J., Orellana C., Llorente-Onaindia J. et al. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: Results of a 6-month single-masked randomized study. *Joint Bone Spine.* 2015;82(2):116–121. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.08.008.
40. Orlandi D., Corazza A., Fabbro E., Ferrero G., Sabino G., Serafini G. et al. Ultrasound-guided percutaneous injection to treat de Quervain's disease using three different techniques: a randomized controlled trial. *Eur Radiol.* 2015;25(5):1512–1519. https://doi.org/10.1007/s00330-014-3515-0.
41. Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик В.Е. и др. Эффективность локальных инъекций гиалуроновой кислоты при синдроме сдавления ротаторов плеча. *Научно-практическая ревматология.* 2019;13(4):61–65. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-61-65.
Nesterenko V.A., Karateev A.E., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E. et al. Efficiency of local injections of platelet-rich plasma in shoulder impingement syndrome. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;13(4):61–65. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-61-65.
42. Яицкая Е.И., Струц Д.В. Локальная инъекционная терапия средством для замещения синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты при импиджмент-синдроме плечевого сустава. *Лечащий врач.* 2018;(12):78. Режим доступа: https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/652.
Yaitskaya E.I., Struts D.V. Local injection therapy with hyaluronic acid medical device in the case of shoulder joint impigment syndrome. *Lechaschi Vrach.* 2018;(12):78. (In Russ.) Available at: https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/652.
43. Tamer T.M. Hyaluronan and synovial joint: function, distribution and healing. *Interdiscip Toxicol.* 2013;6(3):111–125. https://doi.org/10.2478/intox-2013-0019.

44. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(11):637-640. https://doi.org/10.1136/ard.57.11.637.
45. Edwards J. Second international meeting on synovium. Cell biology, physiology and pathology. 21–23 September, Canterbury, United Kingdom. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(5):389–391. https://doi.org/10.1136/ard.54.5.389.
46. Altman R., Hackel J., Niazi F., Shaw P., Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):168–175. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009.
47. Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Бледнова А.Ю., Карташова С.В., Бочарникова М.И. Преимущества использования гиалуроната натрия при суставной патологии мелких суставов у полиморбидных пациентов. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;(2):95–100. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-2-95-100.
Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I., Blednova A.Yu., Kartashova S.V., Bocharnikova M.I. The advantages of sodium hyaluronate for small joint disorders in patients with comorbidities. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(2):95–100. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-2-95-100.
48. Zhang B., Thayaparan A., Horner N., Bedi A., Alolabi B., Khan M. Outcomes of hyaluronic acid injections for glenohumeral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019;28(3):596–606. https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.09.011.

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru
Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru
Аболешина Александра Вадимовна, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; abolyoshina@yandex.ru
Коваленко Алексей Анатольевич, к.м.н., главный врач Университетской клинической больницы №5, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; alexey-kovalenko@yandex.ru

Information about the authors:

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory for the Evolution of Rheumatoid Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru
Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Laboratory for Monitoring the Safety of Antirheumatic Drugs, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru
Aleksandra V. Aboleshina, Medical Resident of the Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; abolyoshina@yandex.ru
Aleksei A. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician University Clinical Hospital No. 5, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alexey-kovalenko@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113

Оригинальная статья / Original article

Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные)

Е.С. Аронова✉, https://orcid.org/0000-0002-1833-5357, eugpozd@mail.ru
Б.С. Белов, https://orcid.org/0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru
Г.И. Гриднева, https://orcid.org/0000-0002-0928-3911, gigridneva@mail.ru
Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Введение. В современных условиях постковидный синдром (ПКС) характеризуется клинической гетерогенностью и мультиорганностью поражения, нередко представляя собой дифференциально-диагностическую и терапевтическую проблему. Однако в большинстве исследований ПКС стратификация пациентов с учетом отдельных коморбидных состояний не выполнялась. Так, оценке течения ПКС при ревматических заболеваниях посвящено крайне малое число исследований.

Цель. Охарактеризовать особенности течения COVID-19 у пациентов с ревматоидным артритом, а также провести сравнительную оценку клинико-демографических показателей в группах пациентов с ревматоидным артритом, дифференцированных по наличию ПКС.

Материалы и методы. Изучен материал опросника, содержавшего вопросы, касающиеся социодемографических данных респондентов, информацию о ревматологическом анамнезе, коморбидных заболеваниях, данные о перенесенном COVID-19, включая случаи повторного заражения, и о ПКС.

Результаты. В исследование включено 32 взрослых пациента (29 женщин, 90%) с достоверным диагнозом ревматоидного артрита (РА), перенесших COVID-19. В 23 случаях была возможность сформировать суждение о наличии или отсутствии ПКС. Для изучения ПКС 23 пациента были стратифицированы на две группы: 11 (47,8%) пациентов отмечали развитие ПКС (1-я группа) и 12 перенесли COVID-19 без последствий (2-я группа). Обе группы были представлены преимущественно женщинами (90,9% и 91,7% соответственно). В общей группе 37,5% пациентов с COVID-19 потребовалось стационарное лечение. Количество симптомов, ассоциированных с COVID-19, не коррелировало с активностью РА. Однако пациенты с более высокой активностью РА чаще отмечали усиление артралгии как симптома COVID-19. 47,8% пациентов, перенесших COVID-19, испытывали ПКС. Средний возраст, количество коморбидных заболеваний и выраженность симптомов РА на момент COVID-19 были сравнительно выше в группе пациентов с РА и ПКС. Пациенты с ПКС также отмечали более высокую частоту госпитализаций и более тяжелое течение COVID-19.

Выводы. Необходима количественная оценка риска развития ПКС, которая послужит базой для разработки стратегии, направленной на профилактику, своевременную диагностику и лечение данного синдрома у больных РЗ. С этой целью требуются дальнейшие исследования на более объемных когортах пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, ревматоидный артрит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, постковидный синдром, лонг-ковид, артралгия

Благодарности. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Номер государственного задания – 1021051503137-7.

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Постковидный синдром и ревматические заболевания: акцент на ревматоидный артрит (собственные данные). *Медицинский совет*. 2022;16(2):108–113. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post covid syndrome and rheumatic diseases: focus on rheumatoid arthritis (own data)

Eugenia S. Aronova✉, https://orcid.org/0000-0002-1833-5357, eugpozd@mail.ru
Boris S. Belov, https://orcid.org/0000-0001-7091-2054, belovbor@yandex.ru
Galina I. Gridneva, https://orcid.org/0000-0002-0928-3911, gigridneva@mail.ru
Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. In modern reality postcovid syndrome (PCS) is characterized by clinical heterogeneity and multi-organ involvement, often presenting a differential diagnostic and therapeutic problem. However, in most studies of PCS, stratification of patients taking into account individual comorbid conditions was not performed. Thus, only an extremely small number of studies have been devoted to assessing the course of PCS in rheumatic diseases

Purpose. To characterize the features of the course of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis, as well as to conduct a comparative assessment of clinical and demographic parameters in groups of patients with rheumatoid arthritis, differentiated by the presence of PCS.

© Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И., 2022

Materials and methods. The material of the questionnaire which contained questions regarding socio-demographic data of respondents, information on rheumatological history, comorbid diseases, data on past COVID-19, including cases of re-infection, and PCS.
Results. The study included 32 adult patients (29 women, 90%) with a reliable diagnosis of rheumatoid arthritis. Of the 32 patients who underwent COVID-19, in 23 cases it was possible to form a judgment about the presence or absence of PCS. To study PCS, 23 patients were stratified into two groups: 11 (47.8%) patients developed PCS (Group 1) and 12 patients had COVID-19 without consequences (Group 2). Both groups were represented predominantly by women (90.9% and 91.7%, respectively). In the general group 37.5% of patients with COVID-19 required inpatient treatment. The number of symptoms associated with COVID-19 did not correlate with RA activity, however, patients with higher RA activity were more likely to report increased arthralgia as a symptom of COVID-19. 47.8% of COVID-19 survivors experienced PCS. The average age, the number of comorbid diseases and the severity of RA symptoms at the time of COVID-19 were relatively higher in the group of patients with RA and PKS. Patients with PKS also noted a higher frequency of hospitalizations and a more severe course of COVID-19.
Conclusions. A quantitative assessment of the risk of developing PKS is needed, which will serve as a basis for developing a strategy aimed at prevention, timely diagnosis and treatment of this syndrome in patients with RS. To this end, further studies on larger cohorts of patients are required.

Keywords: COVID-19, rheumatoid arthritis, long COVID, immunoinflammatory rheumatic disease, post COVID-19 condition, post-COVID-19 syndrome, arthralgia

Acknowledgments. The study was carried out within the research work of the Nasonova Research Institute of Rheumatology. State assignment No. 1021051503137-7.

For citation: Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I. Post covid syndrome and rheumatic diseases: focus on rheumatoid arthritis (own data). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):108–113. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-108-113.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С момента начала пандемии COVID-19 накоплен большой объем информации, касающейся не только клиники и исходов болезни, но и случаев стойкой персистенции различных симптомов, таких как слабость, субфебрилитет, одышка, артралгия и др., возникших в период или вскоре после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [1–4]. Так, итальянские авторы сообщили, что у 87,4% пациентов после стационарного лечения в связи с COVID-19 отдельные симптомы сохранялись в течение двух месяцев и более [5]. В другом исследовании было показано, что через 35 дней после госпитализации у реконвалесцентов инфекции SARS-CoV-2 сохранялась высокая утомляемость, при этом большинство участников исследования сообщили о снижении качества жизни и неудовлетворенности как физическим, так и психическим состоянием [6]. Аналогичные результаты были получены другими исследователями [7].

Таким образом, интерес клиницистов не ограничивается информацией о смертности и исходах данной инфекции, поскольку необходимо также иметь представление о долгосрочных перспективах пациентов, перенесших COVID-19.

В октябре 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила постковидный синдром (ПКС) как состояние, которое возникает у лиц с наличием в анамнезе вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [8]. Согласно ВОЗ, возможно как появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19, так и персистенция симптомов от момента изначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени.

Необходимо отметить, что в большинстве исследований ПКС группы пациентов не были стратифицированы с учетом отдельных коморбидных состояний. Так, на настоящий момент доступно лишь небольшое количество исследований, оценивающих течение ПКС у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) [9].

Цель настоящего исследования – охарактеризовать особенности течения COVID-19 у пациентов с ревматоидным артритом (РА), а также провести сравнительную оценку клинико-демографических показателей в группах больных РА в зависимости от наличия ПКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 32 взрослых пациента старше 18 лет (29 женщин, 90%), находившихся в стационаре ФГБНУ «НИИР имени В.А. Насоновой» с достоверным диагнозом «РА» в соответствии с критериями ACR/EULAR. Все больные перенесли COVID-19, который был верифицирован с помощью метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией для обнаружения РНК SARS-CoV-2, за период с 15.05.2020 по 15.12.2021. Материал для дальнейшего анализа был собран с помощью опросника, разработанного в ФГБНУ «НИИР имени В.А. Насоновой» и созданного с учетом основных положений анкеты Всемирного ревматологического альянса [10]. Опросник состоял из нескольких блоков и содержал вопросы, касающиеся социодемографических данных респондентов, информацию о ревматологическом анамнезе, коморбидных заболеваниях, данные о перенесенном COVID-19,

включая случаи повторного заражения, и о ПКС. Опросники были заполнены пациентами в процессе беседы с врачом-исследователем. Для больных, получавших лечение в стационаре по поводу COVID-19, информация дополнена данными из выписных эпикризов.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне p < 0,05. Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов были использованы методы статистического анализа: χ2-критерий Пирсона, непараметрические тесты: U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 12 for Windows (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика больных представлена в *табл. 1*. Средний возраст пациентов составил 50,75 ± 16,48 года. У 6 пациентов РА протекал с внесуставными проявлениями в виде синдрома Шегрена. В исследуемой группе 29 (90,6%) пациентов никогда не курили, 2 курили в прошлом и 1 являлся активным курильщиком. Давность течения РА (медиана) составила 8 [4; 14,5] лет. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (62,5%, p = 0,045), желудочно-кишечного тракта (22,5%), ожирение (15,6%) и сахарный диабет (12,5%). Медиана количества коморбидных заболеваний составила 1 [0; 3]. На момент развития COVID-19 выраженность симптомов РА, оцененная по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), составила 4,78 ± 3,06. Выявлено значимое преобладание больных с высокой и умеренной активностью процесса на момент заболевания COVID-19 – 68,75%, p = 0,006.

В качестве противоревматической терапии 10 (31,25%) пациентов принимали глюкокортикоиды в средней дозе 5 ± 3,9 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте, 22 (68,75%) – базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Среди пациентов, получавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), у 12 (37,5%) проводилось лечение ритуксимабом (РТМ), при этом у 7 из них последняя инфузия препарата была выполнена в течение 6 мес. и менее до появления первых симптомов COVID-19.

Среди клинических проявлений COVID-19 значимо чаще отмечались слабость, утомляемость (p < 0,0001), повышение температуры тела (p = 0,0005), аносмия (p = 0,045). Помимо этого, практически у половины пациентов наблюдались дисгевзия, усиление артралгии, одышка при физической нагрузке и кашель. Отмечалась достоверная положительная корреляция между усилением артралгии в период COVID-19 и активностью РА (r = 0,72, P < 0,05).

В среднем (медиана) каждый пациент отмечал 13,5 [9,75; 19,25] симптомов, ассоциированных с COVID-19. Достоверной корреляции между количеством симптомов COVID-19 и активностью РА выявлено не было. В период COVID-19 компьютерная томография органов грудной клетки проводилась 19 пациентам. При оценке по «эмпирической визуальной шкале» в целом значимо преобладало поражение легких 0–2-й стадии (p < 0,001). Статистически значимых корреляций между выраженностью изменений в легких и активностью РА, а также наличием внесуставных проявлений выявлено не было.

12 пациентов (37,5%) были госпитализированы, из них 8 нуждались в кислородной поддержке. Лечение РТМ не ассоциировалось с частотой госпитализации. Осложнения были зарегистрированы в 4 случаях (12,5%): венозный тромбоз у 2 пациентов и острая дыхательная недостаточность у 2.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с РА, перенесших COVID-19

Table 1. Key characteristics of the surviving COVID-19 patients with RA

	N
Женщины/мужчины	29/3 (90%/10%)
Средний возраст, лет (M ± δ)	50,75 ± 16,48
Давность РА, лет (медиана, 25–75%)	8 [4; 14,5]
• никогда не курили • курили в прошлом • курят в настоящее время	29 (90,6%) 2 (6,3%) 1 (3,1%)
Активность РА на момент COVID-19: • высокая • умеренная • низкая • ремиссия	 8 (25%) 14 (43,75%) 9 (28,12%) 1 (3,13)
Противоревматическая терапия: • ГК • БПВП • ГИБП	 10 (31,25%) 22 (68,75%) 19 (59,4%)
Наиболее частые клинические проявления COVID-19: • Слабость, утомляемость • Повышение температуры тела • Аносмия • Дисгевзия • Усиление артралгии • Одышка при физической нагрузке • Кашель	 29 (90,6%) 23 (71,9%) 20 (62,5%) 19 (59,4%) 17 (53,1%) 16 (50%) 15 (46,9%)
Количество симптомов COVID-19 в инфекционную фазу (медиана)	13,5 [9,75; 19,25]
Стадии КТ ОГК по эмпирической визуальной шкале (N = 19): • 0 • 1 • 2 • 3 • 4	 1 (5,3%) 9 (47,4%) 5 (26,3%) 3 (15,7%) 1 (5,3%)

● ***Таблица 2.*** Сравнительная характеристика исследуемых групп
● ***Table 2.*** Comparative analysis of the study groups

	Группа 1 (ПКС), N = 11	Группа 2, N = 12
Женщины/мужчины, %	90,9/9,1	91,7/8,3
Средний возраст, лет (M ± δ)	56,73 ± 14,79	48,17 ± 19,59
Коморбидные заболевания, N (медиана, 25–75%)	2 [1; 4]	0,5 [0; 2,5]
Количество симптомов ПКС у каждого пациента, N (медиана, 25–75%)	10 [6,5; 12]	–
Количество симптомов COVID-19 у каждого пациента в инфекционную фазу, N (медиана, 25–75%)	20 [16; 23]	10 [7; 12]
Выраженность симптомов РА в период COVID-19, ВАШ	5,64 ± 3,26	4,75 ± 2,99
Частота госпитализаций, N (%)	5 (45,5%)	4 (33,3%)

Из 32 пациентов, перенесших COVID-19, в 23 случаях была возможность сформировать суждение о наличии или отсутствии ПКС в соответствии с определением ВОЗ. Для дальнейшего анализа 23 пациента были стратифицированы на две группы: 11 (47,8%) больных отмечали развитие ПКС (1-я группа) и 12 перенесли COVID-19 без последствий (2-я группа), *табл. 2*.

Обе группы были представлены преимущественно женщинами (90,9% и 91,7% соответственно). Средний возраст в обеих группах значимо не различался. Медиана количества коморбидных заболеваний составила 2 [1; 4] в 1-й группе и 0,5 [0; 2,5] во 2-й группе. ПКС был представлен следующими симптомами: слабость, повышенная утомляемость – 6 случаев, проблемы с концентрацией внимания – 7, ухудшение памяти – 6, нарушения сна – 7, усиление боли в суставах – 7, одышка при физической нагрузке – 6, колебания АД – 5, тахикардия – 4 (*рис.*). В среднем (медиана) каждый пациент отмечал 10 [6,5; 12] симптомов ПКС единовременно.

В инфекционной фазе процесса пациенты 1-й группы отмечали значимое нарастание числа симптомов COVID-19 ($p < 0,05$). На момент развития COVID-19 выраженность симптомов РА, оцененная по ВАШ, составила в 1-й группе 5,64 ± 3,26, во 2-й – 4,75 ± 2,99.

В 1-й группе 5 (45,5%) пациентов нуждались в госпитализации, из них 3 – в кислородной поддержке. Во 2-й группе было госпитализировано 4 (33,3%) пациента, из них в кислородной поддержке нуждались двое. Три пациента в 1-й группе перенесли COVID-19 повторно в среднем через 9,33 ± 2,52 мес. после первого заболевания. Один из них был вакцинирован. Все пациенты в этой группе лечились амбулаторно, в то время как во время первого эпизода COVID-19 одному из них потребовалась госпитализация и кислородная поддержка.

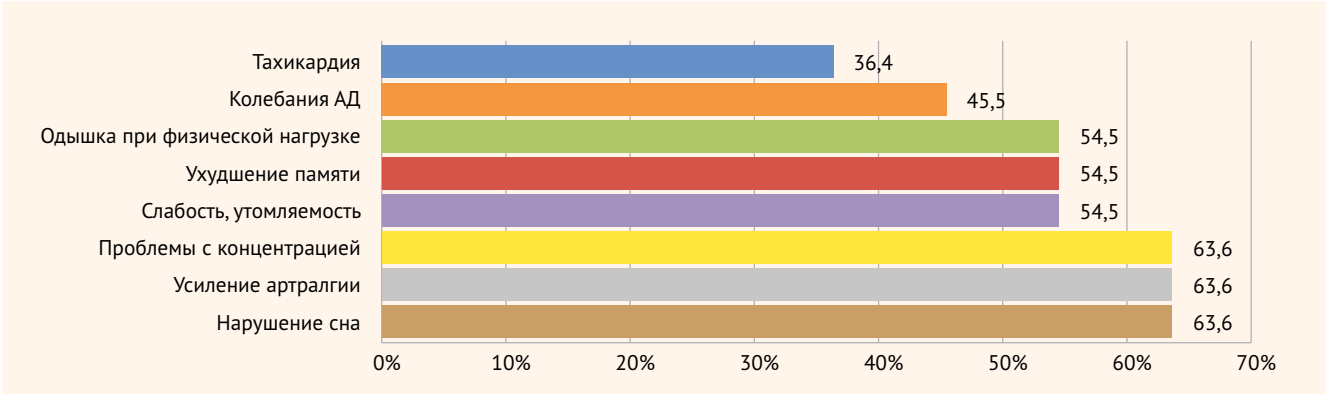
При статистической оценке значимых различий между группами по показателям пола, возраста, количества коморбидных заболеваний, количества симптомов COVID-19 в инфекционной фазе, выраженности симптомов РА и частоте госпитализации выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что 37,5% пациентов с COVID-19 в целом потребовалось стационарное лечение. В 12,5% случаев COVID-19 протекал с осложнениями. Количество симптомов, ассоциированных с COVID-19, не коррелировало с активностью РА. Однако пациенты с более высокой активностью РА чаще отмечали усиление артралгии как симптома инфекции. У 47,8% пациентов, перенесших COVID-19, отмечался ПКС. При дифференцированной оценке средний возраст, количество коморбидных заболеваний и выраженность симптомов РА на момент COVID-19 были относительно выше в группе пациентов с РА и ПКС. Среди пациентов с ПКС отмечена более высокая частота госпитализаций и более тяжелое течение COVID-19. Также в этой группе отмечались повторные случаи COVID-19.

Особенностью нашей работы являлось изучение клинических аспектов течения COVID-19 и ПКС в группе больных с РА. Однако малое количество выборки существенно ограничило возможность статистического анализа результатов. Другим ограничением являлся дизайн исследования, поскольку проведенный «поперечный» анализ не позволял изучить динамику и продолжительность ПКС. Необходимо отметить также, что используемая анкета включала только наиболее распространенные симптомы COVID-19 и ПКС, в отличие

● ***Рисунок.*** Клинические проявления ПКС, наиболее часто встречавшиеся в группе 1
● ***Figure.*** Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome, which is most common in group 1



от более чем 200 симптомов, выявленных другими исследователями [11].

Одним из наиболее частых симптомов ПКС по результатам нашего исследования являлось нарушение концентрации внимания и режима сна. Аналогичные результаты представлены другими исследователями [12–16]. Так, по данным A. Pavli et al. за 2021 г., частота ПКС оценивается в 10–35%, в то время как для госпитализированных пациентов этот показатель может достигать 85% [17]. M.S. Petersen et al. в 2021 г. сообщили, что при среднем времени наблюдения 125 дней 53% пациентов, перенесших COVID-19, указывали на персистенцию симптомов, из которых чаще всего отмечались повышенная утомляемость, аносмия и артралгия [18].

В нашем исследовании усиление артралгии как проявление ПКС встретилось более чем в половине случаев. В работе S. Lopez-Leon et al. за 2021 г. боль в суставах отмечал почти каждый пятый пациент с ПКС [19]. Разграничение артралгии в рамках воспалительного заболевания суставов и ПКС может вызвать существенные затруднения у клинициста. Очевидно, что при возникновении жалоб на стойко сохраняющуюся артралгию в рамках ПКС необходимо провести комплексное обследование пациента, включая исследование серологических маркеров (ревматоидный фактор, СРБ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарный фактор) для верификации дебюта или обострения ранее существовавшего РЗ (в т. ч. РА).

Важным аспектом изучения ПКС является выявление пациентов с высоким риском его развития. Ранее уже сообщалось о том, что пациенты с РЗ могут быть более уязвимы к SARS-CoV-2 и склонны к более тяжелому течению COVID-19 [20, 21]. Однако на настоящий момент информации о факторах риска развития ПКС все еще недостаточно. Некоторые исследователи, изучавшие эпидемиологию ПКС в общей популяции, определяли в качестве ключевых прогностических факторов такие показатели, как женский пол, пожилой возраст, принадлежность к этническому меньшинству [18, 22], некоторые коморбидные заболевания (астма и другие хронические респираторные болезни, ожирение), количество симптомов COVID-19, развившихся во время инфекционного периода (у пациентов с 5 и более симптомами чаще отмечался ПКС), и потребность в госпитализации [13]. Необходимы новые исследования для изучения и прогнозирования рисков ПКС в группе пациентов с РЗ. В нашем исследовании мы выявили, что средний возраст, количество коморбидных заболеваний и выраженность симптомов РА на момент COVID-19 были сравнительно выше в группе пациентов с РА и ПКС, однако результаты достигли порога статистической значимости только при оценке последнего показателя. Также пациенты с ПКС отмечали более высокую частоту госпитализаций, более тяжелое течение COVID-19 и повторные случаи COVID-19. Таким образом, можно предположить, что высокая активность воспаления РЗ на момент развития инфекционной фазы SARS-CoV-2 может быть связана с более высоким риском развития ПКС. Хотя некоторые авторы сообщали о достоверной корреляции между более высокими исходными уровнями СРБ и неблагоприятными исходами COVID-19 [23, 24], этот параметр все еще не определен в качестве предиктора развития ПКС.

Остается открытым вопрос о курации ПКС. В настоящее время официальные протоколы лечения ПКС отсутствуют. Несмотря на то что у практикующих специалистов нередко есть собственные подходы к терапии, зачастую они разрозненны и не согласуются между собой. Следовательно, приоритетной задачей ближайшего будущего является разработка единой терапевтической стратегии ПКС при РЗ.

ВЫВОДЫ

Количественная оценка риска развития ПКС необходима для адекватного распределения нагрузки на систему здравоохранения, а также для разработки стратегии, направленной на профилактику, своевременную диагностику и лечение данного синдрома у пациентов с РЗ. Для достижения этой цели необходимо продолжить данное исследование на более крупной когорте пациентов с РЗ.

Поступила / Received 21.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022
Принята в печать / Accepted 09.02.2022

Список литературы / References

1. Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3001. https://doi.org/10.1136/bmj.m3001.
2. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0240784. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784.
3. Hopkins C., Surda P., Vaira L.A., Lechien J.R., Safarian M., Saussez S., Kumar N. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology.* 2020;5(1):26–31. https://doi.org/10.4193/Rhin20.544.
4. Fjaeldstad A.W. Prolonged complaints of chemosensory loss after COVID-19. *Dan Med J.* 2020;67(8):A05200340. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741438.
5. Carfì A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
6. Jacobs L.G., Paleoudis E.G., Bari D.L., Nyirenda T., Friedman T, Gupta A. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE.* 2020;15:12:e0243882. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243882.
7. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
8. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 2021;S1473-3099(21)00703-9. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
9. Bliddal S., Banasik K., Pedersen O.B., Nissen J., Cantwell L., Schwinn M. et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):13153. https://doi.org/10.1038/s41598-021-92045-x.
10. Hausmann J.S., Kennedy K., Simard J.F., Liew J.W., Sparks J.A., Mon T.T. et al. Immediate effect of the COVID-19 pandemic on patient health, healthcare use, and behaviours: results from an international survey of people with rheumatic diseases. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e707–e714. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00175-2.
11. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y. et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019.

12. Cirulli E.T., Schiaboet Barrett K.M., Riffle S., Bolze A., Neveux I., Dabe S. al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. https://doi.org/10.1101/2020.10.07.20208702.
13. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y.
14. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(4):453–455. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2.
15. Goertz Y.M.J., van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542-2020. https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020.
16. Walsh-Messinger J., Manis H., Vrabec A., Sizemore J., Bishof K., Debidda M. et al. The Kids Are Not Alright: A Preliminary Report of Post-COVID Syndrome in University Students. *J Am Call Health*. 2021;1–7. https://doi.org/10.1101/2020.11.24.20238261.
17. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575–581. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
18. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D., Danielsen M.E., Á Steig B., Gaini S. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4058–e4063. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1792.
19. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8.
20. Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., Flores-Chavez A., Retamozo S., Ramos-Casals M. SARS-CoV-2 infection in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):676–687. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001305.
21. Насонов Е.Л., Белов Б.С., Лила А.М., Аронова Е.С., Гриднева Г.И., Кудрявцева А.В. и соавт. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;(6):666–675. https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-666-675.
Nasonov E.L., Belov B.S., Lila A.M., Aronova E.S., Gridneva G.I., Kudryavtseva A.V. et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;(6):666–675. (In Russ.) https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-666-675.
22. Halpin S.J., Mclvor C., Whyatt G., Adams A., Harwey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013–1022. https://doi.org/10.1002/jmv.26368.
23. Pepys M.B. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? *Eur Heart J*. 2021;42(23):2280–2283. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab169.
24. Smilowitz N.R., Kunichoff D., Garshick M., Shah B., Pillinger M., Hochman J.S., Berger J.S. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2270–2279. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103.

Информация об авторах:

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; eugpozd@mail.ru
Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; belovbor@yandex.ru
Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; gigridneva@mail.ru

Information about the authors:

Eugenia S. Aronova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; eugpozd@mail.ru
Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru
Galina I Gridneva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; gigridneva@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-114-126

Обзорная статья / Review article

Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы в реальной клинической практике у пациентов с болевым синдромом в плечевом суставе

Л.Е. Сивордова✉, https://orcid.org/0000-0002-0965-6060, seeword@mail.ru
Ю.В. Полякова, https://orcid.org/0000-0002-3022-4166, jpolyakova@yandex.ru
Е.В. Папичев, https://orcid.org/0000-0002-8799-2991, e_papichev@mail.ru
Ю.Р. Ахвердян, https://orcid.org/0000-0001-8010-6777, doctor_2001@mail.ru
Б.В. Заводовский, https://orcid.org/0000-0002-8864-9570, pebma@mail.ru
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2

Резюме
Ограничение объема движений верхней конечности в сочетании с хроническим болевым синдромом и снижением мышечной силы рук приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, часто негативно отражается на их эмоциональном статусе, снижает трудоспособность. Артроз плечевого сустава и патология периартикулярных тканей плеча поражают до 21% взрослого населения и до 33% лиц старше 60 лет. Разногласия в этиологии, патогенезе, терминологии, подходах к диагностике и лечению болевых синдромов в области плечевого сустава не способствуют выработке единой концепции терапии этой патологии. В статье представлен обзор литературы по эпидемиологии и фармакотерапии остеоартроза и патологии мягких тканей плечевого сустава с разбором двух клинических случаев. Особенность первого клинического случая – в быстром достижении терапевтических целей при артрозе плечевого сустава 3-й степени у пациентки пожилого возраста с высокой коморбидностью. Это позволяет сделать выводы о преобладающем значении воспаления периартикулярных тканей в генерации выраженного болевого синдрома. Второй клинический случай представляет динамику развития кальцинирующего тендинита правого, позже левого плечевого сустава у женщины работоспособного возраста. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (БАКММР) позволило быстро уменьшить выраженность болевого синдрома и вернуться к привычному образу жизни у первой пациентки, что позволило сократить сроки использования нестероидных противовоспалительных препаратов. Во втором клиническом примере БАКММР способствовал стимуляции регенераторных процессов в периартикулярных тканях плечевого сустава, восстановлению функции доминирующей конечности и трудоспособности. Таким образом, БАКММР может быть препаратом выбора для пациентов с остеоартритом плечевых суставов с высоким риском кардиоваскулярных и желудочно-кишечных осложнений, а также препаратом выбора для более быстрого восстановления функции при поражении периартикулярного аппарата.

Ключевые слова: болевой синдром в плечевом суставе, остеоартрит, периартрит, симптоматические лекарственные средства замедленного действия, SYSADOA

Для цитирования: Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы в реальной клинической практике у пациентов с болевым синдромом в плечевом суставе. *Медицинский совет*. 2022;16(2):114–126. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-114-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pain syndrome in the shoulder joint. Clinical significance of bioactive concentrate of small seafish in real clinical practice

Larissa E. Sivordova✉, https://orcid.org/0000-0002-0965-6060, seeword@mail.ru
Yuliya V. Polyakova, https://orcid.org/0000-0002-3022-4166, jpolyakova@yandex.ru
Eugene V. Papichev, https://orcid.org/0000-0002-8799-2991, e_papichev@mail.ru
Yuri R. Akhverdyan, https://orcid.org/0000-0001-8010-6777, doctor_2001@mail.ru
Boris V. Zavodovskii, https://orcid.org/0000-0002-8864-9570, pebma@mail.ru
Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract
The limitation of the range of motion of the upper limb in combination with chronic pain syndrome and a decrease in the muscle strength of the arms leads to a significant deterioration in the quality of life of patients, often negatively affects their psychoemotional status, and reduces the ability to work. Arthrosis of the shoulder joint and pathology of the periarticular tissues of the shoulder affect up to 21% of the adult population and up to 33% of people over 60 years of age. Disagreements in the

© Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., 2022

etiology, pathogenesis, terminology, approaches to the diagnosis and treatment of pain syndromes in the shoulder joint area do not contribute to the development of a unified concept of therapy for this pathology. The article provides a review of the literature on the epidemiology and pharmacotherapy of osteoarthritis and soft tissue pathology of the shoulder joint with an analysis of two clinical cases. The peculiarity of the first clinical case is the rapid achievement of therapeutic goals for third grade shoulder osteoarthrosis in an elderly patient with high comorbidity. This allows us to draw conclusions about the predominant role of periarticular tissues inflammation in the generation of severe pain syndrome. The second clinical case presents the dynamics of the development of calcifying tendinitis of the right, later of the left shoulder joint in a woman of working age. The use of a bioactive concentrate of small sea fish (BCSSF) (Alflutop®, Biotechnos) made it possible to quickly reduce the severity of the pain syndrome and return to the usual way of life in the first patient, which made it possible to shorten the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. In the second clinical example, BCSSF promoted the stimulation of regenerative processes in the periarticular tissues of the shoulder joint, the restoration of the function of the dominant limb and the ability to work. Thus, BCSSF may be the drug of choice for patients with osteoarthritis of the shoulder joints with a high risk of cardiovascular and gastrointestinal complications, as well as the drug of choice for a faster recovery of function in case of damage to the periarticular apparatus.

Keywords: pain in the shoulder joint, osteoarthritis, periarthritis, symptomatic delayed-action drugs, SYSADOA

For citation: Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Zavodovskii B.V**.** Pain syndrome in the shoulder joint. Clinical significance of bioactive concentrate of small seafish in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):114–126. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-114-126.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Плечевой сустав (ПС) в организме человека выполняет большой объем движений, значительно превосходящий возможности других суставов: сгибание, разгибание, отведение, приведение, вращение и круговое движение. Такая подвижность обеспечивается благодаря развитому периартикулярному связочно-мышечному аппарату. В то же время эти анатомические особенности определяют и множество клинических форм поражения этого сустава. «Боль в плече – непростая для диагностики и трудная для лечения патология», – писал еще в начале XX в. E.A. Codman. На современном этапе на амбулаторном приеме ревматолога до 20% пациентов предъявляют жалобы на боль в области ПС. Чаще всего это работающие люди в возрасте 40–65 лет, обращаются как мужчины, так и женщины. Во многих случаях боль в плече является проявлением воспаления и дегенеративных изменений тканей ПС и периартикулярных структур [1]. В последние годы доказано, что остеоартрит (ОА) – серьезное заболевание, сопровождаемое хронической болью не менее интенсивной, чем при ревматоидном артрите, метаболическими нарушениями, системным воспалением, гиподинамией и саркопенией, депрессией и тревожностью, а также повышенным риском летальности от кардиоваскулярных осложнений. В патогенезе ОА ключевое значение придается персистирующему воспалению, связанному с избыточной неконтролируемой агрессией макрофагов и других клеток врожденной иммунной системы против высокодифференцированных клеток сустава (хондроцитов, остеоцитов, тендиноцитов) [2–4]. Многочисленные исследования показывают, что наилучшие результаты в лечении ОА наблюдаются при проведении длительных, последовательных, комплексных курсов терапии, начатых в максимально ранние сроки от начала заболевания. Терапевтическими целями терапии ОА в целом и патологии плечевого сустава и его околосуставных тканей в частности являются снижение выраженности симптоматики и замедление прогрессирования заболевания, что позволяет повысить мобильность, физическую активность и качество жизни пациентов [2, 5]. На сегодня у врача амбулаторной практики имеется весьма широкий спектр фармакологических возможностей при выборе тактики лечения ОА.

Так, в настоящее время активно изучаются несколько инновационных фармакологических молекул, эффективность и безопасность которых еще предстоит доказать. В то же время в последние годы произошло переосмысление механизмов действия и стратегии применения уже давно известных препаратов. Наиболее значительные изменения коснулись симптоматических лекарственных средств замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA). Не так давно эффективность этой группы препаратов в терапии ОА подвергалась сомнению. На сегодняшний день по результатам большого количества клинических исследований препараты группы SYSADOA подтвердили свою высокую эффективность и безопасность и включены в клинические рекомендации по лечению ОА [6–9].

Одним из наиболее известных инъекционных препаратов этой группы является биоактивный концентрат мелкой морской рыбы (БАКММР) (Алфлутоп, компания Biotehnos S.A., Румыния), производящийся по стандартам надлежащей производственной практики. В Российской Федерации этот препарат весьма успешно применяется для лечения ОА уже в течение 25 лет. За это время зарегистрировано и проведено более 40 клинических исследований, 37 из которых вошли в систематический анализ (почти 4 тыс. пациентов (n = 3676)). Большая часть этих исследований выполнена на хорошем методологическом уровне. Два из них – двойные слепые плацебо-контролируемые (ДСПК) исследования, проведенные по всем правилам доказательной медицины. В ходе этих ДСПК-исследований доказана эффективность и безопас-

ность БАКММР в терапии вертеброгенной люмбоишиалгии и ОА коленного сустава, подтвержден высокий терапевтический потенциал препарата, выявлено значимое структурно-модифицирующее действие [10].

Эпидемиология и патогенез ОА ПС несколько отличаются от наиболее распространенных форм артроза и имееют определенные особенности. Клинических рекомендаций МЗ РФ по терапии ОА ПС и периартикулярных тканей в настоящее время не утверждено.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

При подготовке публикации был проведен поиск результатов исследований и метаанализов, наблюдательных исследований, практических рекомендаций и обзоров по базам данных PubMed и Cochrane с момента создания баз до декабря 2021 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Боли в области ПС являются одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью к врачам первичного звена, уступая лишь боли в коленных суставах. Хроническая боль в плече может привести к заметной дисфункции, значительному ухудшению качества жизни, инвалидизации пациентов и увеличению расходов на здравоохранение. Так, по данным статистики за 2015 г., в США боль в плече зарегистрирована у 22,3 млн пациентов старше 18 лет, по отдельным оценкам, она беспокоит от 5 до 21% взрослого населения, а артрит плечевого сустава поражает почти треть населения мира старше 60 лет [11, 12]. Экономическое бремя терапии патологии ПС напрямую коррелирует с продолжительностью консервативного лечения, хирургическими затратами, частотой периоперационных осложнений, а также выживаемостью имплантатов и необходимостью ревизионного эндопротезирования ПС. Кроме того, по мере старения населения будет увеличиваться и количество пациентов, нуждающихся в лечении заболеваний плечевого сустава. Например, в США с 2007 по 2015 г. ежегодный прирост объема хирургических манипуляций на плечевом суставе составил, по разным оценкам, от 192 до 322%, а ревизионных вмешательств – от 4,5 до 7% [13]. Симптоматический первичный ОА ПС – это заболевание, сопровождающееся болью, уменьшением амплитуды движений и прогрессирующими нарушениями функции плеча. Анатомические изменения ПС при ОА характеризуются прогрессирующим разрушением хряща головки плечевой кости, адаптивной перестройкой субхондральной кости и развитием остеофитов, сужением суставного пространства и подвывихов головки плечевой кости с последующей деструкцией плечевой кости, что способствует нарушению биомеханики плечевого сустава [14]. Первичный ОА ПС может возникать в широком возрастном диапазоне, хотя чаще всего он наблюдается у пациентов старше 60 лет и больше распространен среди женщин. Рентгенографические данные показывают, что в возрасте старше 80 лет распространенность ОА составляет 94% среди женщин и 85% среди мужчин [15]. R. Kerr отмечает 20%-ную частоту остеоартроза плечевого сустава у пациентов старше 60 лет, у которых наблюдался болевой синдром в плече [16]. Другие исследователи подчеркивают, что ОА ПС бывает относительно редко, основной же причиной болей в ПС чаще всего является патология мягких тканей [17]. Болевую контрактуру ПС, развившуюся вследствие травматизации, заболевания, а нередко и без очевидных причин, еще со времен S. Duplay называют «плечелопаточным периартритом» (ПЛП). Данный термин, несмотря на критику, сохранился среди множества уточняющих определений патологии ПС и по настоящее время. Частота заболеваний периартикулярных тканей области ПС составляет от 40 до 84%, по разным источникам, и занимает второе место после заболеваний коленного сустава среди патологии опорно-двигательного аппарата. Среди профессиональных заболеваний поражения ПС на фоне функционального перенапряжения занимают ведущее место [18]. T.L. Schoenfeldt провел ретроспективное исследование путем анализа электронных амбулаторных карт взрослых пациентов клиники, обратившихся к специалистам опорно-двигательной практики вследствие нетравматической боли в плече в течение 9-месячного периода в 2013 г. Повреждение вращательной манжеты плеча (ВМП) было диагностировано у 984 пациентов. ОА ПС был выявлен лишь у 209 пациентов, у 152 из них (73%) диагностированы первичный (идиопатический) ОА ПС без сопутствующих воспалительных заболеваний или артропатии манжеты. Анализ показал, что первичный ОА ПС чаще поражал доминирующую руку – 38,7%, реже недоминирующую руку – 33,8%, у трети пациентов (27,5%) был двусторонним. Пациенты с первичным ОА ПС были старше по возрасту, чем пациенты с повреждениями ВМП (69,8 ± 12,2 vs 57,1 ± 15,1; p = 0,0001). Средний ИМТ у них составлял 31,0 ± 6,3; у 48,7% наблюдалась гиперлипидемия, у 57,2% – гипертония. Женщины составили 54% случаев первичного ОА ПС, и их возраст был выше, чем у мужчин (72,9 ± 11,2 vs 66,1 ± 12,4; p = 0,0005). Необходимо подчеркнуть, что 24,3% больных первичным ОА ПС в течение двух лет наблюдения потребовалось хирургическое лечение [19]. Есть также мнение, что ОА ПС носит преимущественно вторичный генез и развивается как следствие травм или воспалительных заболеваний соединительной ткани. Высокая частота патологии мягких тканей объясняется особенностями анатомии плечевого сустава, выполняющего значительно больше функций, чем другие суставы. Большой объем движений и индивидуальные особенности строения ПС (глубина и положение суставной впадины лопатки, форма и расположение акромиона), перенапряжение отдельных мышц, часто повторяющиеся однотипные движения, гипермобильность приводят к микротравмам в области прикрепления сухожилий к надкостнице или хрящу (зона энтезиса) и способствуют более частому развитию нестабильности и повреждений околосуставных структур. Чаще всего воспалительный процесс развивается в сухожилиях надостной мышцы, бицепса, подостной, подлопаточной и малой круглой

мышц [1], непосредственным источником болевых ощущений в большинстве случаев при поражении суставов является именно рецепторный аппарат сухожилий, синовиальных оболочек и мышц [20]. Среди множества форм патологии периартикулярных тканей ПС выделяется кальцифицирующий тендинит (КТ), отличающийся патогенезом и подходами к терапии по сравнению с иными заболеваниями мягких тканей. КТ характеризуется отложением депозитов солей кальция в мягких тканях плеча. В клинической практике нередко используются синонимы этого определения: кальцифицирующий периартрит, обызвествляющий тендинит. Заболевание сопровождается болью в плече при активных движениях, но возможно и в неподвижном состоянии. Болевой синдром может приводить к ограничению функции верхней конечности, иногда весьма значительному. Часто болевой синдром сохраняется в течение нескольких месяцев и спонтанно регрессирует в большинстве случаев. У некоторых пациентов развиваются интенсивные стойкие боли и отек, требующие активного вмешательства. Причинами боли при КТ может быть химическое раздражение тканей кальцием; отек тканей, вызывающий давление; утолщение бурсы из-за раздражения, вызывающего ущемление; хроническая тугоподвижность плечевого сустава. Этиология этой патологии до сих пор остается до конца неясной, дискуссии в научной среде начались еще в 1930-е гг. и продолжаются по настоящее время. Одна из современных гипотез предполагает ключевую этиологическую роль генетических ошибок при дифференциации сухожильных стволовых клеток (TDSCs), что приводит к хрящевой метаплазии [21]. Другие исследователи подчеркивают значение различных типов костного морфогенетического белка (Bone Morphogenetic Protein (BMP)) – BMP-2, BMP-4 и BMP-7 в метаплазии хондроцитов, ведущей к кальцификации [22]. В исследовании T. Nakase выявлено, что при кальцифицирующем тендините нет увеличения концентраций коллагена III типа как при дегенеративных изменениях сухожилий, также была изучена резорбция депозитов кальция и обнаружено вовлечение в этот процесс многоядерных гигантских клеток (Positive Multinucleated Giant Cells) [23]. В дальнейшем F. Oliva выяснил, что эти клетки содержат катепсин К, что подтверждает участие в резорбции депозитов остеокластов [24]. Распространенность кальцифицирующего тендинита, подтвержденная документально, по данным разных авторов, колеблется от 2,7 до 22%, чаще встречается у женщин, двустороннее поражение составляет до 10–20% случаев, развивается в возрасте 30–50 лет. Кальцифицирующий тендинит обычно поражает надостную мышцу (80%), реже – подостную мышцу, малую круглую и подлопаточную [25]. Предполагается, что развитие кальцифицирующего тендинита протекает в несколько стадий [26]:

I. Предварительная стадия.
II. Кальцинирующая стадия:
а) фаза формирования,
б) фаза покоя,
в) фаза резорбции.
III. Этап восстановления.

Депозиты кальция имеют структуру от аморфной до полутвердой. По химической природе кальцификаты состоят из гидроксиапатита карбоната кальция, идентифицированного методами спектроскопии и рентгеновской дифракции [27]. Гидроксиапатит карбоната кальция состоит из двух форм типа А и типа В. В 2010 г. H.J. Chiou методом ультрасонографии продемонстрировал, что в процессе прогрессирующей кальцификации доля гидроксиапатита типа В увеличивается, а типа А снижается. Также им было показано, что в фазе формирования депозиты гидроксиапатита кальция носят характер дуговых или фрагментарных/точечных отложений, их формирование сопровождается легкой болью. В фазе покоя наблюдаются узелковые отложения, сопровождающиеся умеренными и сильными болями. Резорбтивная фаза характеризуется кистозными отложениями кальция и связана с сильными болями.

Обычно болевой синдром при кальцинирующем тендините сохраняется в течение нескольких месяцев и спонтанно регрессирует в большинстве случаев. Так, по данным T. Wolk и R.H. Wittenberg, разрешение симптомов КТ и кальцификации наблюдалось у 70% пациентов в течение 4 лет и у 82% – в течение 8,6 года [28].

При отсутствии лечения заболевание может прогрессировать. В этом случае могут развиться следующие осложнения: адгезивный капсулит, разрыв ротаторной манжеты, остеолиз большого бугорка плечевой кости, оссифицирующий тендинит [29]. Также есть сообщение об ассоциации кальцифицирующего тендинита с почечнокаменной болезнью у 33% лиц из 63 пациентов по сравнению с 9% в контрольной группе [30].

Кроме того, боль в области плеча может сопровождать также целый ряд других заболеваний. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с тромбозом подключичной артерии, с ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, полимиозит, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный височный артериит (болезнь Хортона), системная красная волчанка), нарушениями обмена веществ (диабетическая артропатия, гидроксиапатитная артропатия), неврологическими болевыми синдромами (после острых нарушений мозгового кровообращения, плексопатии), а также хондроматозом, наличием новообразований или метастазов, дегенеративными и травматическими поражениями ПС и шейного отдела позвоночника. Кроме того, у пациентов могут наблюдаться отраженные боли при заболеваниях органов грудной клетки (сердца, легких, плевры) [1, 31].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Терапия болевого синдрома в области плеча представляет собой непростую задачу в силу многообразия анатомических форм поражения периартикулярных тканей и структур плечевого сустава и патогенетических особенностей патологического процесса. Недостаточная эффективность терапии и неудовлетворенность пациента результатами лечебного процесса, как правило, определяются унифицированным подходом к лечению данной

патологии и недостаточным диагностическим поиском основной причины болевого синдрома у каждого конкретного пациента. Для повышения эффективности медицинской помощи пациенту с болью в ПС, как и при всех других медицинских вмешательствах, крайне необходимо применять стратегию персонализированного подхода. Выбор способа лечения должен опираться на клинические особенности патологического процесса у конкретного пациента, в зависимости от которых могут применяться как консервативные, так и хирургические методы. На первом этапе терапии болей в области плечевого сустава, как правило, применяют консервативное лечение, которое включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, простые анальгетики, физиотерапевтическое лечение (ФТЛ), лечебную физкультуру (ЛФК), массаж, медикаментозные блокады. В настоящее время весьма широко применяются медикаментозные блокады, но нельзя забывать, что они в обязательном порядке должны сопровождаться занятиями ЛФК, предпочтительно в индивидуальном режиме, особенно на начальных этапах реабилитации пациента. На фоне положительной динамики рекомендуется постепенно расширять ЛФК с введением активных движений в ПС. Средние сроки восстановления объема движений при неосложненных формах периартрита ПС при индивидуальном подходе к пациенту, как правило, составляют 4–5 нед. У некоторых больных могут наблюдаться рецидивы болевого синдрома и развитие контрактур, требующие повторных блокад. Очень важно подчеркнуть, что отсутствие эффекта от консервативных манипуляций в течение 2–3 нед. является показанием к дообследованию пациента и консультации травматолога-ортопеда с целью определения дальнейшей тактики лечения и решения вопроса о необходимости хирургического лечения [18].

Эффективность применения НПВП и медикаментозных блокад при болях в области плечевого сустава доказана во многих исследованиях [2]. Однако существует целый ряд противопоказаний к использованию этих лекарственных средств при патологии плечевого сустава. Необходимо учитывать, что короткие курсы НПВП дают лишь временный эффект, длительное же назначение препаратов этого класса сопряжено с негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему, почки и другими нежелательными явлениями [32]. Локальное введение глюкокортикоидов (ГК) при поражении периартикулярных тканей и плечевого сустава чаще всего решает данную проблему достаточно эффективно. Но при этом нельзя забывать о системных эффектах ГК в виде повышения артериального давления, уровня глюкозы крови, особенно у пациентов с коморбидностью. Кроме того, препараты ГК пролонгированного действия не рекомендуется назначать пациентам с остеопорозом. А также необходимо помнить, что при частом введении ГК в область сухожилий возможен их разрыв, особенно у пожилых пациентов [20]. В то же время нередко лечение занимает несколько месяцев, не гарантируя полного восстановления функции верхней конечности. Это способствует тому, что пациенты обращаются за альтернативными методами лечения вне официальной медицины, что приводит к потере драгоценного времени, необходимого для эффективного лечения. В такой клинической ситуации могут обсуждаться методы комплементарной и альтернативной медицины (Complementary and Alternative Medicine) в качестве дополнительных лечебных мероприятий, позволяющих сократить длительность назначения НПВП и избежать введения ГК: физиотерапия, курс лечебной мезотерапии, фитотерапия, гирудотерапия или апитерапия [31]. При выборе не только эффективного, но и безопасного лекарственного средства в лечении ОА и периартрита ПС нужно помнить о препаратах группы SYSADOA. В настоящее время как у российских, так и у европейских экспертов необходимость их обязательного включения в программы терапии этого заболевания не вызывает сомнений. Это связано с доказанным в многочисленных, в т. ч. ДСПК, исследованиях структурно-модифицирующим действием и возможностью постоянного контроля хронической боли [8, 9, 33]. В России широко назначаются инъекционные формы SYSADOA, подчеркивается, что именно инъекции этих препаратов обеспечивают более быстрое и выраженное анальгетическое действие, чем пероральный прием [2]. Одну из лидирующих позиций среди этой группы препаратов занимает оригинальный комплексный биоактивный препарат, полученный из четырех видов мелких морских рыб (БАКММР), Алфлутоп (компания Biotehnos S.A., Румыния), который производится по стандартам надлежащей производственной практики. В состав БАКММР включены сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща (хондроитина-4-сульфат, хондроитина-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат) глюкуроновая кислота, полипептиды, аминокислоты и микроэлементы (ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди, цинка), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани [10]. Этот препарат имеет показания к применению при первичном и вторичном остеоартрите различной локализации, а также при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и околосуставных мягких тканей[1]. Препарат оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие благодаря оригинальному механизму действия, что подтверждено рядом экспериментальных исследований. Два из них [34, 35] являются ДСРПК, исследованиями и выполнены в соответствии с требованиями доказательной медицины. Но надо отметить, что большая часть открытых клинических исследований также проведены на хорошем методическом уровне (в исследование включались контрольные группы, наблюдение пациентов составляло длительные сроки, результаты лечения оценивались по современным параметрам корректными методами статистического анализа). Все это в целом позволяет рассматривать полученные в них данные как дополнительное и весьма важное свидетельство клинических преимуществ БАКММР. Кроме того, непрямое сравнение результатов некоторых исследований указывает на близкую эффективность различных

[1] Алфлутоп. Инструкция по применению препарата. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4081.htm.

режимов применения этого препарата: стандартного (курсовое в/м введение) и альтернативных (в/с, п/в, инъекции в область энтезисов) [2, 10].

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность препарата БАКММР в терапии кальцинирующего тендинита и ОА ПС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка И. 1946 г. р. Диагноз: «Артроз правого плечевого сустава, рентгенстадия III, ФНС 2. Импиджмент-синдром. Выраженный болевой синдром. M19.0. M75.4».

Сопутствующая патология: ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь II стадии. Степень АГ 2, риск 4 (очень высокий). ХСН II А-стадии (II ФК). Сахарный диабет 2-го типа, инсулиннезависимый. Язвенная болезнь желудка по анамнезу. Эрозивный гастрит по анамнезу.

Лекарственная непереносимость: лекарственной аллергии не выявлено. Эпиданамнез не отягощен. Гемотрансфузии отрицает.

Анамнез заболевания. Боли в правом ПС периодически беспокоят несколько лет (около 5). В последний год боли усилились, стали практически постоянными, провоцируются определенными движениями, в суставе движения сопровождаются хрустом. Стала замечать, что появилось ограничение при движении в суставе. В течение последних 2 нед. выраженные ночные боли, нарушающие сон, значительное ограничение движений в руке (испытывает сложности при причесывании, чистке зубов, не может дотянуться правой рукой до кухонных полок, до выключателя света). Обращалась в поликлинику по месту жительства. На фоне курса инъекционной терапии (мелоксикам №5, комбинация витаминов B1 с витаминами B6 и B12 №10, толперизон №5), местного применения аппликаций с диметилсульфоксидом в сочетании с НПВП и магнитотерапией отметила уменьшение интенсивности боли, улучшился ночной сон. Но после окончания курса инъекций мелоксикама и толперизона боли в покое и при движении в плечевом суставе через 2–3 дня усилились, дополнительно самостоятельно выполнила еще 5 инъекций мелоксикама внутримышечно. При обследовании крови и мочи (общие и биохимические, СРБ, РФ в пределах нормы) отмечается повышение уровня глюкозы крови натощак до 9 ммоль/л. На рентгенограмме правого ПС субхондральный склероз суставных поверхностей костей с костными разрастаниями в ключично-акромиальном и плече-лопаточном сочленении, сужение суставной щели. В головке плечевой кости имеются участки кистовидной перестройки. При осмотре отмечается асимметрия плечевого пояса (правое плечо выше левого и немного приведено кпереди, резко болезненная пальпация в проекции большого и малого бугорков плечевой кости, отведение и сгибание вперед до 40° с последующим усилением боли и включением лопатки в движение, разгибание и заведение руки за спину практически невозможно). Ротация из-за боли не оценивалась. Уровень боли по ВАШ составил 8 баллов. Учитывая сохраняющийся болевой синдром, хорошо отвечающий на терапию НПВП, и сопутствующую патологию, пациентке рекомендован прием целекоксиба 200 мг 2 раза в день после еды + омепразол 20 мг за 30 мин до еды 2 раза в день, тизанидин по 2 мг на ночь, при хорошей переносимости по 4 мг на ночь на 10–14 дней. Периартикулярно рекомендовано введение раствора Алфлутоп по 2 мл с 5 мл 0,25%-ного раствора прокаина гидрохлорида 2 раза в неделю №5, далее Алфлутоп в/м 2 мл через день №10. Назначение БАКММР: за счет собственного противовоспалительного и обезболивающего действия позволит сократить длительность приема целекоксиба, что снизит вероятность побочных эффектов НПВП. Раствор прокаина гидрохлорида даст дополнительный обезболивающий эффект и лучшую инфильтрацию мягких тканей БАКММР. При недостаточном эффекте НПВП рекомендован повторный прием ревматолога для решения вопроса локального введения бетаметазона. Сразу введение ГК не проводилось в связи с повышенным уровнем глюкозы крови и хорошим эффектом от НПВП. Локально назначен гель диметилсульфоксида 3 раза в день. На фоне приема НПВП рекомендовано начать ЛФК, включающую упражнения для плечевого пояса без активного движения в правом плечевом суставе за счет работы мышц грудной клетки (поднимание и опускание плеч, вращения без включения в работу мышц плеча), изометрические упражнения и упражнения на пассивную растяжку мышц плечевого пояса с постепенным расширением объема движений по мере возможности. Упражнения выполнять короткими сериями несколько раз в день. Продолжить лечение в физиотерапевтическом отделении поликлиники по месту жительства.

Через 2 нед. пациентка отметила уменьшение интенсивности боли до 3 баллов по ВАШ на фоне приема НПВП, в покое и ночью боли не беспокоили, при повторном осмотре отмечается почти полное восстановление симметрии плечевого пояса, ограничение подвижности в правом плечевом суставе сохраняется с тенденцией к расширению объема движения при отведении практически до 90°, при сгибании вперед – до 70°, разгибание – до 10°, заведение за спину практически в прежнем объеме. Учитывая положительную динамику, рекомендовано снизить дозировку НПВП (целекоксиб до 100 мг 2 раза в день) с отменой при отсутствии усиления боли через 5–7 дней. Продолжить местную терапию (димексид, НПВП) по потребности и лечебную физкультуру с расширением объема движений. При положительной динамике повторный осмотр через месяц.

Через месяц при повторном осмотре: боли в плечевом суставе в покое не беспокоят, появляются при отведении и сгибании вперед более 160°, при заведении за спину, после нагрузок (работа на даче, перенос тяжестей (сумки из магазина). Продолжает использовать локально мази с НПВП по потребности с достаточным эффектом. Рекомендовано продолжить занятия ЛФК, повторный курс лечения у физиотерапевта через 1–2 мес., через 6 мес. повторить курс введения раствора Алфлутоп в/м по 2 мл через день №10.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка П. 1972 г. р. Диагноз: «Кальцинирующий тендинит плеча (правого – в резорбтивной фазе, болевой синдром, нарушение функции верхней конечности II–III степени, левого – в фазе покоя без клинических проявлений и нарушения функции конечности). M75.3».

Сопутствующая патология: дорсопатия вне обострения.

Лекарственная непереносимость: лекарственной аллергии не выявлено. Эпиданамнез не отягощен. Гемотрансфузии отрицает.

Анамнез заболевания. В 45 лет, в июле 2017 г., на фоне абсолютно хорошего самочувствия почувствовала в бассейне незначительную кратковременную боль в правом ПС при неудачном взмахе руки. Впоследствии стала отмечать боль в области плеча при определенных движениях. Интенсивность и продолжительность боли постепенно нарастала, но была незначительной (до 4 баллов по ВАШ), без нарушения функции руки. К врачам не обращалась. В сентябре 2017 г. после резкого торможения троллейбуса отметила усиление боли в плече с резким нарастанием в течение суток, во время сбора анамнеза болезни пациентка ответила, что при определенных движениях кратковременно интенсивность боли была очень выраженной (до 8 баллов по ВАШ), отмечает снижение мышечной силы при определенных движениях (усиление боли при открывании двери автомобиля), появление ограничений отведения правой руки в сторону. В октябре на фоне постепенно нарастающего болевого синдрома при движениях (в покое боли практически не беспокоили) и нарастающих ограничений функции правой руки (невозможность полного отведения вперед и в сторону) обратилась к мануальному терапевту. После выполнения функциональных тестов была наложена сложная повязка с использованием кинезиотейпа и рекомендована ЛФК на пассивную растяжку мышц и сухожилий ПС. Пациентка не отметила значимого улучшения после наложения повязки, на следующий день под якорной частью тейпа образовались пузыри, повязка была удалена, на повторный прием не приходила. ЛФК старалась выполнять некоторое время, через 10–14 дней отказалась из-за усиления боли уже при любом движении в плечевом суставе. К ноябрю боли в плече и ограничения функции правой руки привели пациентку на прием к участковому терапевту. Назначено обследование, нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапия. При обследовании анализы крови и мочи (общие и биохимические, СРБ, РФ в пределах нормы), на рентгенограмме левого ПС выявлены кальцинаты в области большого и малого бугорков головки плечевой кости (места фиксации сухожилий надостной, подостной, малой круглой и подлопаточной мышц – мышц, стабилизирующих плечевой сустав, вращающих плечевую кость и формирующих вращательную манжету плеча). Учитывая отсутствие патологических изменений на рентгенограмме правого ПС при наличии выраженного болевого синдрома, выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) правого ПС. Выявлен крупный кальцинат в синовиальной сумке и множественные мелкие кальцинаты в синовиальной жидкости правого ПС (*рис. 1–3*).

На фоне проводимого лечения (2 нед. НПВП, 10 процедур диадинамотерапии) пациентка отмечает снижение интенсивности болевого синдрома (боль постоянная, терпимая, без острых прострелов), ограничения функции правой руки сохраняются. Даже пассивная гимнастика вызывает выраженное обострение болевого синдрома, в связи с чем пациентка отказывается от ее регулярного выполнения. После отмены НПВП болевой синдром усилился до 5 баллов по ВАШ, пациентка отказалась от повторного курса перорального приема НПВП из-за дискомфортных ощущений в эпигастрии, продолжила местное применение препаратов из группы НПВП. От локальной терапии депо-стероидами также отказалась в связи с неплохой переносимостью болевого синдрома и адаптацией к нарушению функции правой руки.

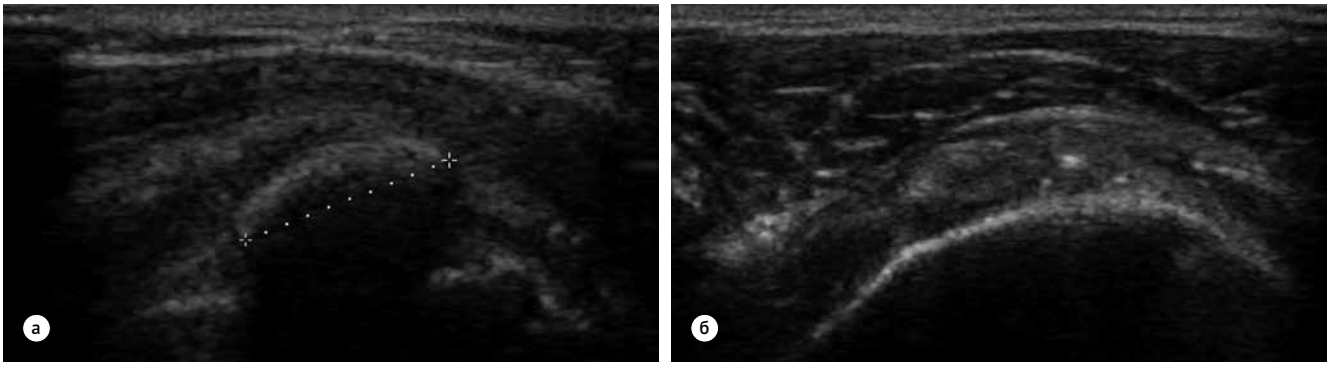
В декабре 2017 г. – январе 2018 г. состояние стабильное, без значимой динамики. В феврале после резкого движения отмечает усиление боли в правом плече. Наиболее интенсивная боль в положении лежа, на боку спать не может из-за боли, на спине ночью вынуждена подкладывать под плечо сложенное полотенце, т. к. возвышенное положение не провоцирует болевые ощущения. Несколько раз за ночь просыпается при смене положения тела из-за резко усиливающейся боли. Через неделю после обострения обратилась на прием к ревматологу. При осмотре отмечается ограничение сгибания левой руки до 90° вперед и в сторону с выраженным болевым син-

● ***Рисунок 1.*** Рентгенограмма левого плечевого сустава (кальцинаты в области большого и малого бугорков плечевой кости)
● ***Figure 1.*** X-ray of the left shoulder joint (calcifications in the region of the large and small humerus)

● ***Рисунок 2.*** Рентгенограмма правого плечевого сустава. Ноябрь 2017 г.
● ***Figure 2.*** X-ray of the right shoulder joint. November 2017

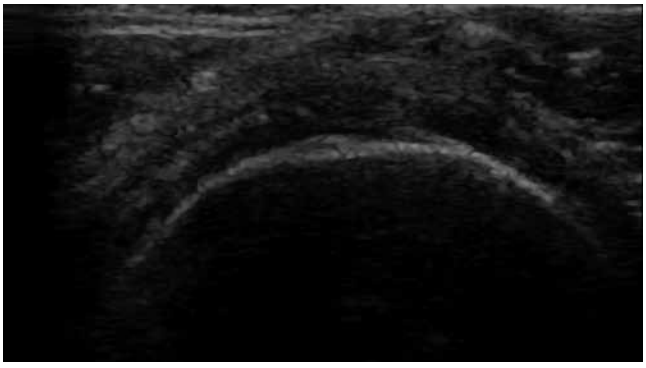
По описанию рентгенолога – без патологии, при досмотре снимка можно отметить наличие размытых теней в области большого бугорка плечевой кости. Учитывая данные УЗИ, вероятно, кальцинат в стадии резорбции

● ***Рисунок 3.*** УЗ-картина правого плечевого сустава. Ноябрь 2017 г.
● ***Figure 3.*** Ultrasound image of the right shoulder joint. November 2017



а) крупный кальцинат в синовиальной сумке плечевого сустава; б) мелкие кальцинаты в синовиальной жидкости

● ***Рисунок 4.*** УЗ-картина правого плечевого сустава. Мелкие кальцинаты в синовиальной жидкости. Март 2018 г.
● ***Figure 4.*** Ultrasound image of the right shoulder joint. Small calcifications in the synovial fluid. March 2018



● ***Рисунок 5.*** СКТ грудной клетки. Определяется кальцинат в области головки левого плеча. Октябрь 2018 г.
● ***Figure 5.*** CT scan of the chest. Calcification is determined in the region of the left humerous head. October 2018

дромом при попытке дальнейшего движения, отведение назад до 10°, болезненность и резкое ограничение при заведении руки за спину. Рекомендована ударно-волновая терапия после локального введения депо-стероида или курс фонофореза с гидрокортизоном. На фоне введения пролонгированной формы бетаметазона отмечает снижение интенсивности боли до 5 баллов по ВАШ, восстановился ночной сон, продолжает местное использование НПВП. Физиотерапевтическое лечение не проводилось.

При контрольном УЗИ в марте 2018 г. (*рис. 4*) отмечается уменьшение объема выпота в суставную сумку ПС, единичные включения.

Пациентка возобновила курс ЛФК в связи с ее лучшей переносимостью, дополнительно к терапии назначен раствор Алфлутоп 1,0 в/м ежедневно №20 для стимуляции регенеративных процессов в мягких суставных тканях, поврежденных кристаллами кальция. К маю 2018 г. пациента отмечает полное купирование болевого синдрома в покое и при движении в пределах 90° отведения правой руки вперед и в сторону, дополнительно к стандартной ЛФК присоединяется плавание в бассейне сначала только в технике, имитирующей брасс, с доступным выведением правой руки вперед, позже, при расширении функциональных возможностей, с доской под правую руку в положении на животе и на боку. Подъем руки выше уровня горизонта болезненный, но ограничение подвижности постепенно уменьшается с полным восстановлением функции руки к августу 2018 г.

В октябре 2018 г. пациентка сделала КТ грудной полости с контрастированием по поводу длительного кашля после перенесенной ОРВИ (*рис. 5*). Патологических изменений в полости грудной клетки не выявлено. При детальном рассмотрении полученных КТ-сканов отмечается наличие крупного кальцината в проекции головки левой плечевой кости.

В январе 2019 г. пациентка отмечает появление болей и ограничение подвижности в левом ПС. К врачам не обращалась, самостоятельно использовала НПВП в режиме «по требованию», ЛФК в переносимом объеме, местную терапию. В феврале 2020 г. обращалась к ревматологу за рекомендациями. При осмотре отмечала ограничение сгибания левой руки вперед до 170° и до 160° в сторону, сохранялось ограничение заведения руки за спину. Рекомендован курс лечения у физиотерапевта и в/м введение Алфлутопа с контрольным осмотром через месяц. На повторный прием пациентка не приходила. В январе 2021 г. обращалась к участковому терапевту по поводу потери обоняния после перенесенного ОРВИ. Из анамнеза: курс рекомендованного лечения ревматологом не прошла, продолжала местную терапию, ЛФК. Постепенное угасание болевого синдрома с восстановлением функции левой руки произошло через 2 года от дебюта болей в левом плечевом суставе. При осмотре отмечается незначительное ограничение при заведении левой руки за спину, отведение в сторону и вперед практически в полном объеме, имеется небольшая асимметрия по сравнению с правой рукой при максимальных объемах движения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение патологии ПС представляет определенные проблемы в связи со сложным анатомическим строением, активным вовлечением в двигательный процесс при, казалось бы, незначительных нагрузках по сравнению с суставами нижних конечностей. Немаловажное значение имеет высокая распространенность болей в плече у лиц трудоспособного возраста и старшей возрастной группы [11, 12]. Лечением болей в плече занимаются врачи различных специальностей: участковые терапевты, врачи общей практики, неврологи, ревматологи, хирурги, травматологи-ортопеды, реабилитологи. Единых рекомендаций, основанных на масштабных исследованиях по лечению болей в плечевом суставе, нет. В настоящее время Американская коллегия хирургов-ортопедов представляет руководство по клинической практике при артрозе ПС при исключении других причин боли в плече [14]. Американское врачебное сообщество традиционно отдает преимущество хирургическим способам лечения только артроза с обсуждением эффективности физиотерапии до и после операционного лечения, однозначно не рекомендуют инъекции гиалуроновой кислоты в сустав во время нехирургического лечения в связи с отсутствием дополнительной выгоды при повышении затрат на лечение. При этом использование инъекционных ортобиологических препаратов, глюкозамина и хондроитина обсуждается, рекомендуется решать вопрос их применения индивидуально, руководствуясь личным клиническим опытом и предпочтениями пациентов, учитывая недостаточный уровень исследований для подтверждения их эффективности [14]. По данным T.L. Schoenfeldt, оперативное лечение при нетравматическом поражении вращательной манжеты и ОА плечевого сустава составляет до 25%. В РФ лечение болей в области плеча преимущественно проводится терапевтическими методами, которые при необходимости дополняются периартикулярными или внутрисуставными инъекциями [18], и только при неуспехе консервативной терапии пациент направляется на оперативное лечение. При этом хирургические вмешательства проводятся преимущественно при травматических и посттравматических изменениях в ПС. Необходимо отметить, что по мере купирования болевого синдрома пациенты старшей возрастной группы, как правило, отказываются от оперативного лечения даже при сохранении функциональных нарушений плеча, обучаясь пользоваться преимущественно недоминирующей рукой. Несмотря на то что боли в плече часто имеют высокий индекс по ВАШ, на фоне адекватно подобранной терапии практически всегда удается достигнуть удовлетворительного эффекта обезболивания в достаточно короткие сроки (порядка 2 нед. терапии). В дальнейшем ведется планомерное, постепенное купирование остаточной боли и восстановление функции верхней конечности. В отличие от западных подходов в РФ широко и успешно используются методы физиотерапевтического лечения в понимании воздействия на организм физических факторов [36], позволяющих снизить потребность пациентов в медикаментозном обезболивании. ЛФК остается важнейшим фактором эффективной реабилитации пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов и периартикулярных тканей [18, 31]. Представленные в статье клинические случаи наглядно демонстрируют эффективность комплексного подхода при лечении боли в плече.

У пациентки И. 1946 г. р. (старшая возрастная группа) – выраженный болевой синдром на фоне артроза плечевого сустава 3-й стадии. В данном случае медикаментозная терапия должна оказывать только временный эффект, т. к. она не может повлиять на анатомические дисфункции, что подтверждает рецидив боли после короткого курса анальгетической терапии. Объективный осмотр выявляет выраженную болезненность при пальпации периартикулярных тканей. Характер болевого синдрома с проявлением в ночное время также дает основание полагать, что страдания пациентки обусловлены не столько проявлениями артроза, сколько вовлечением в патологический процесс мышц и связок, окружающих плечевой сустав. Сочетание сопутствующих заболеваний (патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нарушение углеводного обмена) ограничивает возможности врача в применении лечебных мероприятий. Тем не менее желание пациентки выздороветь, высокий уровень доверия к лечащему врачу и пунктуальное выполнение его рекомендаций позволили эффективно купировать болевой синдром и перейти к эффективной реабилитации для восстановления функции плечевого сустава. Комбинация селективного НПВП и тизанидина дала быстрый обезболивающий эффект. Выбор в пользу селективного НПВП против локального введения пролонгированного стероида был сделан с учетом наличия у пациентки сахарного диабета и хорошего ответа на НПВП на первичном этапе терапии. Неуспех лечебного воздействия на этапе лечения в поликлинике был обусловлен слишком коротким курсом назначения НПВП. Дополнительно локальное введение препарата из группы SYSADOA в сочетании с новокаином позволило стабилизировать полученный эффект и снизить дозировку НПВП с последующей его полной отменой. В качестве SYSADOA был выбран БАКММР (Алфлутоп), хорошо зарекомендовавший себя при лечении не только ОА, но и патологии периартикулярных тканей [2, 10, 20, 34]. Инъекционная форма введения Алфлутопа обеспечивает более быстрый анальгетический эффект [2], влияние на метаболизм соединительной ткани [10] позволяет сократить период реабилитации. Комбинация БАКММР с прокаином гидрохлоридом при местном введении усиливала локальный обезболивающий эффект, способствовала лучшему распределению препарата в периартикулярных тканях. Дополнительный метаболический и сосудорасширяющий эффект прокаина и его метаболитов могут также оказывать положительное влияние на купирование болевого синдрома при периартрите. Эффективное купирование болевого синдрома позволило пациентке продолжить занятия ЛФК с достаточно хорошим восстановлением функции плечевого сустава и возвратиться к привычному образу жизни.

Второй клинический случай пациентки П. 1972 г. р. с кальцинирующим тендинитом позволяет осознать значимость методов визуализации при диагностике патологии ПС, а также оценить скорость восстановления функции ПС при

различных подходах к терапии. Особенностью кальцинирующего тендинита является возникновение клинических проявлений в поздней стадии заболевания при резорбции кальцинатов, провоцирующих ярко выраженный воспалительный процесс и значимое нарушение функции сустава у пациентов работоспособного возраста [25, 26]. Как показывает клинический пример, рентгенография правого ПС, боли в котором беспокоили пациентку, не выявила патологических изменений. Настойчивое желание пациентки выполнить рентгенографию обоих ПС позволило обнаружить крупные кальцинаты без клинических проявлений второго ПС. В большинстве случаев направление больного трудоспособного возраста на рентгенографию ПС при отсутствии травмы в анамнезе осуществляется для исключения онкологического процесса или аномалий строения сустава, т. к. обычно не отображает патологию мягких тканей. Дополнительным методом инструментальной диагностики может служить УЗИ, обладающее достаточно высокой информативностью при поражении периартикулярных тканей. Более того, по результатам УЗИ выявлен достаточно крупный кальцинат в фазе резорбции, уже не идентифицируемый на рентгенограмме, что дает основание предполагать эффективность консервативной терапии. Активные лечебные мероприятия уже к концу 9-го мес. привели к значимому снижению интенсивности боли (до 5 баллов по ВАШ против 8 на 3-м мес. болезни) и частичному восстановлению функции правой руки. К 16-му мес. болезни во время КТ кальцинаты в области правого плеча не выявляются. Отсутствие активного лечения при возникновении болевого синдрома привело к более медленному регрессу данной патологии в левом ПС. От момента дебюта боли до купирования клинических проявлений прошло два года при условии выполнения больной ЛФК практически на регулярной основе. По данным R.H. Wittenberg и T. Wolk, резорбтивная фаза и этап восстановления у 70–82% пациентов может составлять 4–8,6 года. Эффективность терапии у нашей пациентки может отражать индивидуальные особенности организма, но неоспоримым фактом является то, что этапное назначение терапии должно было способствовать более быстрому разрешению кальцинатов (ограниченное использование НПВП и ГК, тормозящих активность макрофагов, удаляющих депозиты кальция из полости сустава), а также активное физиотерапевтическое лечение, ЛФК и стремление пациентки восстановить функцию правой руки. Терапия SYSADOA была подключена значительно позже, чем в первом клиническом случае, только на стадии восстановления.

По литературным данным, при отсутствии признаков резорбции кальцинатов и сохранении болевого синдрома на фоне консервативной терапии, а также при необходимости достижения более быстрого результата лечения пациенту могут быть предложены барботаж (аспирация содержимого кальцинатов через иглу под контролем УЗИ) и хирургическое удаление депозитов [25]. При неэффективности терапии следует подумать о дополнительных методах визуализации, назначив пациенту МРТ или КТ, для решения вопросов необходимости применения хирургического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования по уточнению механизмов действия препаратов группы SYSADOA продолжаются по настоящее время. Однако уже не вызывает сомнений способность БАКММР подавлять активность агрессивных протеолитических ферментов (в частности, металлопротеиназ и ADAMTs), связывать молекулы адгезии (ICAM), блокировать клеточные рецепторы провоспалительных цитокинов (например, ИЛ1), что, в свою очередь, ингибирует внутриклеточные сигнальные пути, реализуемые через NF-kB/IKK. Все это позволяет уменьшать выраженность воспалительных процессов и снижать интенсивность апоптоза хондроцитов и остеоцитов. Кроме того, выявлено, что БАКММР может подавлять синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor (VEGF)), сдерживая прогрессирование неоангиогенеза, фиброза и гетеротопической оссификации. Доказано также, что БАКММР способствует регенерации хряща и межклеточного матрикса за счет активации регулятора транскрипции SOX9, играющего важную роль в пролиферации и дифференцировке хондроцитов, и повышает их метаболический потенциал. Известно, что основу межклеточного матрикса суставного хряща и белковой части синовиальной жидкости составляют протеогликаны, которые обеспечивают их гидрофильность и амортизационные (вязкоэластические) свойства. Выявлено, что БАКММР стимулирует синтез эндогенных протеогликанов, оказывая активное метаболическое действие [2, 37].

В последние годы появились новые данные о дополнительных благоприятных эффектах БАКММР, которые могут расширить спектр клинического применения этого препарата. Так, в исследованиях В.Н. Дроздова и соавт., а затем И.А. Куксгауз показано, что при использовании БАКММР в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта повышается концентрация цитопротективных простагландинов (в т. ч. простагландина Е2), что статистически значимо повышает ее устойчивость к повреждающему действию лекарственных препаратов, в частности НПВП [38, 39]. В исследовании В.А. Широкова и соавт. [40] показано, что использование оригинального БАКММР улучшает репаративный процесс после травматического повреждения сухожилий, что обусловлено противовоспалительным действием и активацией процессов организации клеточного пролиферата сухожилия.

К достоинствам препарата можно отнести возможность сочетания в/с и в/м способов введения Алфлутопа, а также удобный короткий курс терапии – в/м 10 инъекций 2 мл через день могут повышать приверженность терапии (инструкция по медицинскому применению препарата).

Таким образом, наш опыт применения БАКММР на примере представленных клинических случаев показывает, что комбинированная фармакотерапия болевого синдрома при различных формах поражения ПС позволяет повысить эффективность снижения уровня боли, сократить сроки лечения и повысить реабилитационный потенциал пациентов.

Поступила / Received 13.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022
Принята в печать / Accepted 09.02.2022

Список литературы / References

1. Хитров Н.А. Варианты периартрита плечевого сустава: дифференциальная диагностика, течение, лечение. *РМЖ*. 2012;(7):366. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Varianty_periartrita_plechevogo_sustava_differencialynaya_diagnostika_techenie_lechenie/#ixzz7GuaXd9lt.
Khitrov N.A. Variants of periarthritis of the shoulder joint: differential diagnosis, course, treatment. *RMJ*. 2012;(7):366. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Varianty_periartrita_plechevogo_sustava_differencialynaya_diagnostika_techenie_lechenie/#ixzz7GuaXd9lt.
2. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020;(4):111–124. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
Karateev A.E. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;(4):111–124. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
3. Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Зборовская И.А. Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;(10):606–610. https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-606-610.
Akhverdyan Yu.R., Zavodovsky B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Zborovskaya I.A. The nicotinamide-phosphoribosiltransferase as a marker of systemic inflammation under osteoarthrosis. *Klinichescheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017;(10):606–610. (In Russ.) https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-606-610.
4. Павлова А.Б., Ахвердян Ю.Р., Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;(1):38–41. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-adiponektina-u-rabotnikov-promyshlennyh-predpriyatiy-s-vospalitelnymi-zabolevaniyami-sustavov.
Pavlova A.B., Ahverdian Yu.R., Simakova E.S., Zavodovsky B.V., Sivordova L.E. Detecting adiponectin in industrial workers having inflammatory diseases of joints. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2013;(1):38–41. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-adiponektina-u-rabotnikov-promyshlennyh-predpriyatiy-s-vospalitelnymi-zabolevaniyami-sustavov.
5. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;(2):9–21. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;(2):9–21. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
6. Наумов А.В., Алексеева Л.И. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации*. М.; 2016. 40 с. Режим доступа: https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf.
Naumov A.V., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: clinical recommendations*. Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf.
7. Лила А.М. Остеоартрит. В: Мазуров В.И., Лесняк О.М. (ред.). *Ревматология. Фармакотерапия без ошибок*. М.; 2017. 528 с.
Lila A.M. Osteoarthritis. In: Mazurov V.I., Lesnyak O.M. (eds.). *Rheumatology. Pharmacotherapy without errors*. Moscow; 2017. 528 p. (In Russ.)
8. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Maheu E., Rannou F., Branco J. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl.):S3–11. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
9. Самородская И.В., Степченков В.И. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран. *Медицинский совет*. 2020;(4):153–161. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-153-161.
Samorodskaya I.V., Stepchenkov V.I. Comparison of approaches to chondroprotective therapy based on the analysis of clinical recommendations from different countries. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(4):153–161. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-153-161.
10. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп®): 25 лет в России – исследования и практические выводы. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;(7):6–12. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primenenie_bioaktivnogo_kontsentrata_melkoy_morskoy_ryby_preparata_alflutop_25_let_v_rossii_issledov.html?sphrase_id=81894.
Belyayeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov Ye.A. The use of small sea fish bioactive concentrate (alflutop drug): 25 years in russia -researches and practical conclusions. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;(7):6–12. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/primenenie_bioaktivnogo_kontsentrata_melkoy_morskoy_ryby_preparata_alflutop_25_let_v_rossii_issledov.html?sphrase_id=81894.
11. Weinstein S.I., Yelin E.H., Watkins-Castillo S.I. Prevalence of Select Musculoskeletal Conditions. In: *The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States: Prevalence, Societal and Economic Costs (BMUS)*. 2th ed. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2008. Available at: https://www.boneandjointburden.org/2014-report/ib0/prevalence-select-medical-conditions.
12. Singh J.A., Sperling J., Buchbinder R., McMaken K. Surgery for shoulder osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD008089. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008089.pub2.
13. Day J.S., Lau E., Ong K.L., Williams G.R., Ramsey M.L., Kurtz S.M. Prevalence and projections of total shoulder and elbow arthroplasty in the United States to 2015. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010;19(8):1115–1120. https://doi.org/10.1016/j.jse.2010.02.009.
14. Khazzam M., Gee A.O., Pearl M. Management of Glenohumeral Joint Osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(19):781–789. https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-20-00404.
15. Hashemi S.M., Khamene S.M.H., Naderi-Nabi B., Ghasemi M. Effects of ultrasound-guided intraarticular botox vs. corticosteroids for shoulder osteoarthritis. *Anaesth Pain Intensive Case*. 2018;22(3):355–360.
16. Kerr R., Resnick D., Pineda C., Haghighi P. Osteoarthritis of the glenohumeral joint: A radiologic-pathologic study. *AJR Am J Roentgenology*. 1985;144(5):967–972. https://doi.org/10.2214/ajr.144.5.967.
17. Thomas M., Bidwai A., Rangan A., Rees J.L., Brownson P., Tennent D. et al. Glenohumeral osteoarthritis. *Shoulder Elbow*. 2016;8(3):203–214. https://doi.org/10.1177/1758573216644183.
18. Миронов С.П., Ломтатидзе Е.Ш., Цыкунов М.Б., Соломин М.Ю., Поцелуйко С.В., Лазко Ф.Л., Ломтатидзе В.Е. *Плечелопаточный болевой синдром*. Волгоград: ВолгМУ; 2006. 287 с. Режим доступа: https://www.ortclinic.ru/images/articls/PLBS.pdf.
Mironov S.P., Lomtatidze E.Sh., Tsykunov M.B., Solomin M.Yu., Potseluiko S.V., Lazko F.L., Lomtatidze V.E. *Shoulder pain syndrome*. Volgograd: VolgMU; 2006. 287 p. (In Russ.) Available at: https://www.ortclinic.ru/images/articls/PLBS.pdf.
19. Schoenfeldt T.L., Trenhaile S., Olson R. Glenohumeral osteoarthritis: frequency of underlying diagnoses and the role of arm dominance-a retrospective analysis in a community-based musculoskeletal practice. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):1023–1029. https://doi.org/10.1007/s00296-018-3989-1.
20. Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Зборовская И.А. Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава. *Медицинский алфавит*. 2019;(37):40–43. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-40-43.
Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V., Sivordova L.E., Zavodovsky B.V., Zborovskaya I.A. Role of drug on basis of bioactive concentrate from small marine fish in complex therapy of osteoarthritis and degenerative diseases of shoulder joint. *Medical Alphabet*. 2019;(37):40–43. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-40-43.
21. Rui Y.F., Lui P.P., Chan L.S., Chan K.M., Fu S.C., Li G. Does erroneous differentiation of tendon-derived stem cells contribute to the pathogenesis of calcifying tendinopathy? *Clin Med J (Engl)*. 2011;124(4):606–610. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21362289.
22. Lui P.P. Histopathological changes in tendinopathy—potential roles of BMPs? *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2116–2126. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket165.
23. Nakase T., Takeuchi E., Sugamoto K., Kaneko M., Tomita T., Myoui A. et al. Involvement of multinucleated giant cells synthesizing cathepsin K in calcified tendinitis of the rotator cuff tendons. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(10):1074–1077. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.10.1074.
24. Oliva F., Barisani D., Grasso A., Maffulli N. Gene expression analysis in calcific tendinopathy of the rotator cuff. *Eur Cell Mater*. 2011;21:548–557. https://doi.org/10.22203/ecm.v021a41.
25. Umamahesvaran B., Sambandam S.N., Mounasamy V., Gokulakrishnan P.P., Ashraf M. Calcifying Tendinitis of Shoulder: A Concise Review. *J Orthop*. 2018;15(3):776–782. https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.05.040.
26. Hamada J., Tamai K., Ono W., Saotome K. Does the nature of deposited basic calcium phosphate crystals determine clinical course in calcific periarthritis of the shoulder? *J Rheumathol*. 2006;33(2):326–332. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16465665.
27. Chiou H.J., Hung S.C., In S.Y., Wei Y.S., Li M.J. Correlations among mineral components, progressive calcification process and clinical symptoms of calcific tendonitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):548–555. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep359.

28. Wolk T., Wittenberg R.H. Calcifying subacromial syndrome – clinical and ultrasound outcome of non-surgical therapy. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1997;135(5):451–457. https://doi.org/10.1055/s-2008-1039415.
29. Merolla G., Bhat M.G., Paladini P., Porcellini G. Complications of calcific tendinitis of the shoulder: a concise review. *J Orthop Traumatol*. 2015;16(3):175–183. https://doi.org/10.1007/s10195-015-0339-x.
30. Ejnisman B., Andreoli C.V., Monteiro G.C., Pocchini Ade C., Cohen C., Tortato S. et al. Calcifying tendinopathy: a local or a systemic condition? *Rev Bras Ortop*. 2012;47(4):479–482. https://doi.org/10.1016/S2255-4971(15)30132-4.
31. Соколова Е.В., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Комплексная терапия болевого синдрома в области плечевого сустава. В: Сукиасян А.А. (ред.). *Эволюция современной науки: сборник статей международной научно-практической конференции*. Уфа: Омега Сайнс; 2017. С. 225–231.
Sokolova E.V., Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R. Complex therapy of pain syndrome in the shoulder joint. In: Sukiasyan A.A. (ed.). *Evolution of modern science: collection of articles of the international scientific and practical conference*. Ufa: Omega Sciences; 2017, pp. 225–231. (In Russ.)
32. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Терапевтический архив*. 2020;(5):61–68. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000589.
Zavodovskij B.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Ahverdyan Yu.R., Papichev E.V. Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of first Russian generic aceclofenac in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(5):61–68. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000589.
33. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ*. 2019;(11):48–52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy.
Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *RMJ*. 2019;(11):48–52. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy.
34. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Шостак Н.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;(2):174–177. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-174-177.
Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A. et al. Denisov L.N. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effet of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: the assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;(2):174–177. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-174-177.
35. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2004;(4):80–83. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-alflutopa-pri-hronicheskoy-vertebrogennoy-lyumboishialgii-po-dannym-dvoynogo-slepogo-platsebo-kontroliruemogo/viewer.
Levin O.S., Olyunin D.Yu., Golubeva L.V. Alflutop efficacy in chronic vertebrogenous lumbar ischialgia. A double blind placebo controlled study. *Rheumatology Science and Practice*. 2004;(4):80–83. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-alflutopa-pri-hronicheskoy-vertebrogennoy-lyumboishialgii-po-dannym-dvoynogo-slepogo-platsebo-kontroliruemogo/viewer.
36. Черкашина И.В., Ненашева Н.В., Волчок А.В., Александров А.В., Дегтярев В.К., Никитин М.В., Зборовская И.А. Влияние хрономагнитотерапии на показатели качества жизни пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2016;(2):13–16. https://doi.org/10.17116/kurort2016213-16.
Cherkashina I.V., Nenasheva N.V., Volchok A.V., Aleksandrov A.V., Degtyarev V.K., Nikitin M.V., Zborovskaya I.A. The influence of chronomagnetic therapy on the parameters of the quality of life in the patients presenting with the diseases of the musculoskeletal system at the balneological and health resort-based stage of the rehabilitative treatment. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2016;(2):13–16. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kurort2016213-16.
37. Olariu L., Dumitriu B., Craciun L., Buse E., Rosoiu N., Bojinca M., Papacocea T. The in vitro influence of a pharmaceutically active small sea fish extract on apoptosis and proliferation mechanisms amplified by inflammatory conditions. *Farmacia*. 2018;(3):524–529. Available at: https://farmaciajournal.com/issue-articles/the-in-vitro-influence-of-a-pharmaceutically-active-small-sea-fish-extract-on-apoptosis-and-proliferation-mechanisms-amplified-by-inflammatory-conditions.
38. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*. 2005;(20):125–128. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6388.
Drozdov V.N., Kolomiec E.V. The use of alflutop in patients with osteoarthritis with gastropathy developed against the background of NSAID treatment. *Farmateka*. 2005;(20):125–128. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6388.
39. Куксгауз И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Фаустова Н.М., Гущин Я.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(5):15–21. Режим доступа: https://www.nogr.org/jour/article/view/1144/1116.
Kuksgauz I.A., Shekunova E.V., Kashkin V.A., Faustova N.M., Guschin Ya.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Gastroprotective effect of Alflutop on diclofenac-induced gastropathy in rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):15–21. (In Russ.) Available at: https://www.nogr.org/jour/article/view/1144/1116.
40. Широков В.А., Валамина И.Е., Исайкин В.А., Царегородцева А.Е., Солодушкин С.И. Экспериментальное обоснование улучшения репарации посттравматического повреждения сухожилий с использованием оригинального биоактивного концентрата мелких морских рыб. *Российский журнал боли*. 2020;(4):50–58. Режим доступа: https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/04%2020.pdf.
Shirokov V.A., Valamina I.E., Isaykin V.A., Tsaregorodtseva A.E., Solodushkin S.I. Experimental evidence of improved posttraumatic tendon reparation under original bioactive small marine fish concentrate. *Russian Journal of Pain*. 2020;(4):50–58. (In Russ.) Available at: https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/04%2020.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В.**
Написание текста – **Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В.**
Сбор и обработка материала – **Полякова Ю.В.**
Обзор литературы – **Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р.**
Анализ материала – **Сивордова Л.Е.**
Утверждение итогового варианта статьи – **Заводовский Б.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Larissa E. Sivordova, Boris V. Zavodovskii**
Text development – **Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova**
Collection and processing of material – **Yuliya V. Polyakova**
Literature review –**Eugene V. Papichev, Yuri R. Akhverdyan**
Material analysis – **Larissa E. Sivordova**
The approval of the final version of the article – **Boris V. Zavodovskii**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Scopus Author ID: 367822; Researcher ID: E-4103-2016; seeword@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Scopus Author ID: 57193421928; Researcher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru

Папичев Евгений Васильевич, младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Researcher ID: E-4103-2016; e_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; doctor_2001@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Scopus Author ID: 367822; Researcher ID: E-4103-2016; seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Scopus Author ID: 57193421928; Researcher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, Junior Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Researcher ID: E-4103-2016; e_papichev@mail.ru

Yuri R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavodovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133

Обзорная статья / Review article

Стресс и стресс-индуцированные расстройства

Е.Ю. Эбзеева✉, https://orcid.org/0000-0001-6573-4169, veta-veta67@mail.ru

О.А. Полякова, https://orcid.org/0000-0003-0491-8823, docpolyakova.olga@gmail.com

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Стресс является одной из самых значимых и распространенных медико-социальных проблем в мире и этиологическим фактором 80% заболеваний. Влиянию стресса в современном мире подвержен любой человек вне зависимости от возрастных и гендерных различий, культуры и социального положения. Стресс представляет собой неспецифическую реакцию организма на чрезвычайное воздействие различных факторов – стрессоров. В качестве стрессоров могут выступать эмоциональные, социальные, физические, информационные и другие факторы. В функциональном и морфологическом отношении стресс проявляется общим адаптационным синдромом, мобилизующим ресурсы организма с целью сохранения гомеостаза. Для стресса характерна стадийность, ранний период проявляется преходящей тревогой с понижением сопротивления организма – это первый этап адаптационного синдрома. Второй этап стресса характеризуется функциональным напряжением систем организма и приспособлением к новым условиям. В случае затянувшегося стресса реакция организма становится патологической, с истощением адаптационных резервов и несостоятельностью защитных механизмов. На этом этапе растет уязвимость к любым стрессорам, отмечается дальнейшее нарушение согласованности жизненных функций, формируется стойкая тревога. В подавляющем большинстве случаев стресс-индуцированная тревога запускает развитие психовегетативного синдрома. В том случае когда включаются стратегии совладания (вторая стадия реакции на стресс – стадия резистенции) со стрессом и он прерывается на ранней стадии, соматические симптомы также прерываются на стадии синдрома вегетативной дистонии. В условиях же сохраняющегося стресса с развитием третьей стадии – истощения – на фоне ограниченности адаптивных реакций формируется психогенная соматическая патология. Вышеуказанное определяет необходимость раннего выявления психовегетативного синдрома и его своевременного лечения. Оптимальным выбором является назначение при стрессе комбинированных препаратов, оказывающих противотревожное, седативное и снотворное действие. Комбинация фенобарбитала и этилбромизовалерианата является одной из высокоэффективных и широко используемых для купирования стресс-индуцированной тревоги и проявлений вегетативной дисфункции, снижения риска развития психосоматической патологии.

Ключевые слова: стресс, стрессоры, психосоматическая патология, тревога, фенобарбитал, этилбромизовалерианат

Для цитирования: Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Стресс и стресс-индуцированные расстройства. *Медицинский совет*. 2022;16(2):127–133. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stress and stress-induced disorders

Elizaveta Yu. Ebzeeva✉, https://orcid.org/0000-0001-6573-4169, veta-veta67@mail.ru

Olga A. Polyakova, https://orcid.org/0000-0003-0491-8823, docpolyakova.olga@gmail.com

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Stress is one of the most significant and widespread medical and social problems in the world and it is the etiological factor in 80% of diseases. In the modern world any person is subject to the influence of stress, regardless of the age and gender differences, culture and social status. Stress is a non-specific reaction of the body to the extreme impact of various factors - stressors. As stressors can be: emotional, social, physical, informational and other factors. In functional and morphological terms, stress is manifests itself as a general adaptation syndrome which mobilizes the body's resources in order to maintain homeostasis. Stress is characterized by staging. The early period of stress is manifested by transient anxiety, with a decrease in body resistance – it is the first stage of the adaptation syndrome. The second stage of stress is characterized by the functional tension of the body's systems and adaptation to new conditions. In the case of prolonged stress, the body's reaction becomes pathological, with the depletion of adaptive reserves and the failure of protective mechanisms. At this stage is increase a vulnerability to any stressors. There is a further violation of the consistency of vital functions, and persistent anxiety is formed. In overwhelming majority of cases, stress-induced anxiety is develop of psychovegetative syndrome. In the case when combined the strategies of coping (it is the second stage of the reaction to stress - the stage of resistance) with stress and if it is interrupted at an early stage, in such a way the somatic symptoms are also interrupted at the stage of autonomic dystonia syndrome. When the persistent stress is, we have a development of the third stage – exhaustion. And against the background of limited adaptive reactions, there is a psychosomatic pathology. The above determines the need for early detection of psychovegetative syndrome and its timely treatment. The optimal choice is the appointment of combined drugs for stress, which have anti-anxiety, sedative and hypnotic effects. The combination of phenobarbital and ethylbromisovalerinate is one of the highly effective and widely used for the relief of stress-induced anxiety and manifestations of autonomic dysfunction, reducing the risk of developing psychosomatic pathology.

© Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А., 2022

Keywords: stress, stressors, psychosomatic pathology, anxiety, phenobarbital, ethylbromisovalerinate

For citation: Ebzeeva E.Yu., Polyakova O.A. Stress and stress-induced disorder. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):127–133. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые стресс как состояние (с англ. stress – напряжение) был описан T.R. Glynn в 1910 г., означает неспецифическую реакцию живого организма на любое воздействие (физическое или психологическое), нарушающее его гомеостаз [1]. Широкое использование термина «стресс» определили классические работы H. Selye – основоположника теории «общего адаптационного синдрома» [2].

По влиянию на организм различают стресс полезный (мобилизующий) – эустресс и негативный (разрушающий) – дистресс. По продолжительности выделяют острый стресс (кратковременный, шок) и хронический стресс (долговременный, несущий в себе более тяжелые последствия для организма) [3].

Развитие стресса и приспособление к нему проходит несколько стадий. «Встряска организма» при наличии угрозы гомеостазу соответствует первой стадии стресса. Эта стадия характеризуется мобилизацией нервной и эндокринной систем, развитием тревоги и состоит из фаз шока и противошока. При эффективности защитных реакций тревога нивелируется и организм возвращается к нормальному функционированию. При продолжительном воздействии стрессора наступает вторая стадия стресса – стадия резистентности и сопротивления. Она характеризуется необходимостью поддержания защитных реакций организма за счет сбалансированного расходования адаптационных резервов в условиях напряжения функциональных систем. При сохраняющемся стрессе наступает третья стадия – стадия истощения, когда вследствие уменьшения адаптационных резервов нарушается регуляция защитно-приспособительных механизмов, развиваются функциональные и морфологические изменения в организме.

Продолжительность каждой стадии и смена одного этапа другим определяются как уровнем резистентности организма, так и длительностью воздействия интенсивного стрессора.

Стрессоры – сильные экзогенные или эндогенные раздражители, нарушающие внутреннее равновесие и приводящие к развитию неспецифического физиологического возбуждения – защитно-приспособительной реакции индивидуума [2, 4]. В качестве стрессоров, способствующих развитию различных психопатологических состояний, могут выступать: интенсивные жизненные события, повышенный информационный поток, различные техногенные катастрофы, войны, болезни и другие психосоциальные, климатические, экономические факторы [5].

Развитие стресса определяется как способностью индивидуума ему противостоять, так и силой стрессорного воздействия [2], ярко продемонстрированной на примере пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в условиях которой социальная изоляция, безработица, неуверенность в будущем, высокая вероятность заболевания и смерти выступили мощными триггерами развития хронического негативного стресса [6–11]. По данным исследований, карантин, введенный в некоторых регионах США, привел к длительному стрессу с развитием симптомов посттравматического стрессового расстройства [12, 13]. Клинические наблюдения из отечественной практики свидетельствуют о росте аффективных, нозогенных и невротических расстройств в условиях пандемии коронавирусной инфекции [14]. Так, по данным Республиканского научно-практического центра психического здоровья [15], аффективные расстройства в виде депрессивных и тревожно-депрессивных реакций в пределах расстройств адаптации были обнаружены у 37,3% медицинского персонала.

СТРЕСС И СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ РАССТРОЙСТВА

В ответ на стресс рефлекторно возбуждается кора и лимбико-ретикулярная система головного мозга с последующей активацией главной стресс-реализующей оси – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Под влиянием стрессора гипоталамус выделяет кортикотропин-рилизинг фактор, стимулирующий выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней доли гипофиза. АКТГ, в свою очередь, повышает высвобождение глюкокортикоидов (кортизола) из коры надпочечников.

В качестве еще одного важного механизма стресс-индуцированной реакции выступает активация симпатической нервной системы.

В условиях измененного гормонального фона и вегетативной дисфункции в ответную реакцию на стресс вовлекаются одновременно и лавинообразно все органы и системы, формируется общая реакция организма [1, 5]. Взаимосвязь нейроэндокринной, вегетативной и иммунной систем и их взаимодействие определяют адаптивные возможности организма в стрессовых ситуациях [5].

Кратковременная стрессовая ситуация завершается восстановлением гомеостаза через повышение секреции гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенных опиоидов в рамках активации стресс-лимитирующей системы [4, 16]. При хроническом действии стрессоров развивается дисфункция вегетативной нервной системы,

основным проявлением которой является психовегетативный синдром [17].

Понятие *психовегетативного синдрома* впервые было введено немецким исследователем W. Thiele в середине прошлого века. В отечественной медицине, благодаря работам академика А.М. Вейна, шире используется термин «синдром вегетативной дисфункции» [18]. Вегетативную дисфункцию сопровождают психические симптомы тревожного или тревожно-депрессивного характера, как правило, не достигающие психотического уровня (невротические расстройства) [18].

Важно отметить, что тревога является обязательной составляющей комплексной реакции организма в условиях воздействия стресса. В общей популяции клинически значимая тревога встречается у 5–7% людей, а в общемедицинской практике более чем у 25% пациентов [2]. Вместе с тем результаты исследования «КОМПАС», проведенного в России с участием более 10 тыс. пациентов амбулаторной и стационарной общесоматической сети, продемонстрировали наличие расстройств тревожно-депрессивного спектра в 45,9% случаев [19].

В течение жизни примерно у 50% населения выявляются отдельные симптомы тревоги или синдромально очерченные тревожные расстройства. Тревога в подростковом и молодом возрасте в дальнейшем часто перерастает в депрессию [20]. Психические проявления тревожного расстройства представлены ощущениями внутреннего напряжения, беспокойства по мелочам, раздражительностью, нарушением концентрации внимания, ухудшением памяти. Соматические проявления тревоги включают: гипергидроз, приливы жара или холода, сухость во рту, ощущение «кома» в горле, болевой синдром (миалгии, артралгии, краниоцефалгии, кардиалгии), гипервентиляционный синдром, синдром диспепсии [2]. Также возможны расстройства сна различного характера (трудности засыпания, прерывистый или поверхностный сон, раннее пробуждение, кошмарные сновидения), астенический симптомокомплекс и нейроэндокринные нарушения.

На начальном этапе психовегетативные нарушения при стрессе имеют психофизиологический характер и могут завершиться нормализацией нарушенных функций. Но при длительном и интенсивном стрессе в сочетании с генетической предрасположенностью и ипохондрической фиксацией на вегетативных симптомах психовегетативные нарушения могут приводить к формированию соматической патологии.

Взаимосвязь между стрессом и процессами, ведущими к болезни, основана на концепции аллостаза – способности организма достигать стабильности посредством изменений. В этом свете аллостатическая нагрузка отражает кумулятивные эффекты стрессовых переживаний в повседневной жизни [21].

В основе связи между стрессом и нейробиологическими изменениями, приводящими к соматическим нарушениям, лежат важные патогенетические реакции организма. Гиперфункция симпато-адреналовой системы способствует развитию сердечно-сосудистой патологии вследствие негативного воздействия катехоламинов на сердце и сосуды, снижения вариабельности сердечного ритма, повышения артериального давления (АД) [1, 21–23]. Тревожные расстройства занимают третье место по значимости среди известных факторов риска развития ИБС и артериальной гипертензии [24]. Вследствие хронического дистресса и тревоги развиваются дисфункция эндотелиоцитов, стресс-индуцированная гиперкоагуляция [25], метаболические расстройства (гипергликемия, дислипидемия) [26].

Нарушения адаптации и острые стрессовые ситуации могут стать определяющими моментами в формировании патологии органов пищеварительной системы, приводя к развитию воспаления разной степени активности, повышению проницаемости и нарушению кровоснабжения слизистой оболочки. Хронический стресс ведет к повышению риска кислотозависимой патологии желудочно-кишечного тракта [27].

В ответ на стресс вследствие повышенного выброса провоспалительных цитокинов может развиться воспаление, служащее облигатным фоном развития множества соматических заболеваний, в т. ч. онкологических [28, 29]. Хронический стресс вызывает снижение резистивности организма с недостаточностью постинфекционной защиты [30], что особенно актуально в настоящее время – в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, стресс-индуцированные реакции организма впоследствии становятся самостоятельными факторами риска развития соматических заболеваний и их осложнений.

А факторы риска, в т. ч. возраст, вредные привычки (курение, алкоголь), пищевые пристрастия, являются хроническими кумулятивными стрессорами, самостоятельно влияющими на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и нарушающими работу вегетативной нервной системы, вызывая формирование новых патологических каскадов [1, 16].

Вышеперечисленное указывает на необходимость комплексной оценки психосоциальных аспектов соматического заболевания, особенно в случаях атипичного течения болезни, наличия необъяснимых симптомов (несмотря на проводимые диагностические мероприятия), неполноценного ответа на проводимое лечение, дезадаптивного поведения пациента, препятствующего профилактике и лечению имеющихся расстройств [21].

Следует отметить, что из-за выраженного полиморфизма психосоматических проявлений, имеющих органический генез, психический генез или представленных отдельными, этиопатогенетически неясными расстройствами синдромального уровня, термин «психосоматическое расстройство» перестает быть актуальным и в МКБ 10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра), и в DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition) не используется. Эти расстройства вошли в категорию «Расстройство соматических симптомов и близкие расстройства», включившие в себя расстройство соматических симптомов; расстройство тревоги по поводу возможных заболева-

ний; конверсионное расстройство; психологические факторы, влияющие на другие общемедицинские состояния; симулятивное расстройство; другие формы расстройства соматических симптомов и близких расстройств, а также неспецифическое расстройство соматических и близких расстройств [31].

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ РАССТРОЙСТВ

Несмотря на высокую плотность стрессовой ситуации, при оценке состояния пациента врачами стрессорам как влияющим факторам уделяется недостаточное внимание. В условиях пандемии коронавирусной инфекции эта проблема стала особенно очевидной и значимой [1].

Своевременная диагностика стресс-индуцированных, тревожно-депрессивных расстройств в практической медицине еще продолжает оставаться нерешенной задачей. При диагностике стресс-индуцированных тревожных расстройств врачи общей медицинской практики сталкиваются с акцентированностью больных на соматической патологии, не принимая психическую составляющую. Проблемой является и акцентирование врачей соматического профиля на физических проявлениях болезни.

Своевременное выявление тревожной симптоматики с целью назначения адекватной терапии стресс-индуцированного психовегетативного синдрома возможно с помощью активного использования в медицине психометрических и психодиагностических шкал [32]. К основным тестовым методикам для выявления тревожно-депрессивных нарушений относятся шкалы Вейна, Спилбергера – Ханина (STAI), Монтгомери – Асберга (MADRS) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [31, 33]. На основании анализа жалоб, клинико-анамнестических данных (ведущий симптом, «сопутствующие» соматические проявления, выраженность и длительность клинических проявлений, ранее проводимая терапия и ее эффективность), с учетом оценки психического статуса пациента (результатов тестирования с помощью психометрических шкал) определяется тактика лечения каждого конкретного больного [34].

В связи с тем что в основе развития стресс-индуцированной тревоги лежит дисбаланс в выработке соответствующих медиаторов (серотонина, норадреналина и ГАМК), механизм действия назначаемых препаратов должен быть направлен на эти медиаторные системы с целью получения противотревожного эффекта.

В практической медицине используется широкий арсенал препаратов с противотревожным эффектом, к которым относятся транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые), антидепрессанты с анксиолитическим эффектом, малые или типичные нейролептики, препараты растительного происхождения.

Бензодиазепиновые транквилизаторы, как правило, занимают центральное место среди ГАМКергических анксиолитиков и в общемедицинской практике применяются краткосрочно для купирования острых реакций на стресс [35]. Достоинством бензодиазепиновых анксиолитиков является быстрое достижение противотревожного эффекта. Однако возможность развития лекарственной зависимости и синдрома отмены, ряд побочных эффектов, снижающих повседневную активность пациента (вялость, мышечная слабость, нарушения внимания), а также опасения больных перед психотропными препаратами серьезно ограничивают их использование в общемедицинской практике [36].

Для коррекции реакций на обыденные стрессовые события, сопровождающиеся снижением адаптивных возможностей, чаще используются небензодиазепиновые противотревожные препараты [37]. При этом современный подход к терапии стресс-индуцированного психовегетативного синдрома предполагает применение комбинированных препаратов, оказывающих комплексное воздействие на организм вследствие сочетания противотревожного, седативного и снотворного эффектов. Выбор препарата с мультимодальным механизмом действия позволяет избежать полипрагмазии, повышения риска побочных эффектов и способствует приверженности к терапии.

К таким препаратам относится Валокордин® (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) (капли для приема внутрь), в состав которого входят следующие активные компоненты: фенобарбитал (18,4 мг), этилбромизовалерианат (18,4 мг) и вспомогательные вещества (мятное масло (1,29 мг), хмелевое масло (0,18 мг)) [38]. Валокордин® эффективно купирует различные стресс-индуцированные реакции, в т. ч. тревогу, симптомы вегетативной дисфункции, невыраженные расстройства сна.

С учетом вышеперечисленного можно говорить о том, что Валокордин® является одним из оптимальных препаратов для симптоматической терапии стресс-индуцированной психовегетативной дисфункции на раннем этапе. Так, по результатам проведенного исследования (наблюдались 85 пациентов с диагнозом «головные боли напряжения», «вегетативная дисфункция» в условиях профессионального стресса; средний возраст 26,5 ± 3,5 года) назначение препарата Валокордин® по 15 капель 3 раза в день в течение 3 нед. сопровождалось значимым улучшением состояния [39, 40]. На фоне приема препарата Валокордин® уменьшились клинические проявления вегетативной дисфункции, без отрицательной динамики со стороны когнитивных функций, отмечалась хорошая переносимость препарата, без развития привыкания. После прекращения лечения препаратом Валокордин® стойкий положительный эффект сохранялся через 6 мес. у 88,3%, через 9 мес. – у 61,1%, через 12 мес. – у 49,9% пациентов [39].

Входящий в состав препарата Валокордин® фенобарбитал (производное барбитуровой кислоты длительного действия), повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК) и, увеличивая длительность периода раскрытия нейрональных каналов для входящих токов ионов хлора, повышает содержание ионов хлора внутри нейрона, что сопровождается понижением возбудимости и угнетением межнейронной передачи в различных отделах центральной нервной системы (ЦНС).

Результаты проспективного исследования (91 пациент со скрытой артериальной гипертензией (средний возраст 52,1 ± 10,3 года, уровень АД при самоизмерении в домашних условиях или по данным амбулаторного мониторирования АД не менее 135/85 мм рт. ст.)) продемонстрировали, что применение фенобарбитала в малых дозах способствует достоверному снижению симпатической гиперактивности и ведет к купированию сердечно-сосудистой функциональной симптоматики с нормализацией уровня АД [41].

Есть данные, подтверждающие эффективность назначения препаратов, содержащих фенобарбитал, для купирования вегетативных и аффективных симптомов при посткоммоционном синдроме, без отрицательного влияния на восстановление когнитивных функций [42]. Фенобарбитал оказывает седативный и мягкий снотворный эффекты, подавляя моно- и полисинаптическую передачу в ЦНС, также действует в качестве антиконвульсанта [42]. При этом имеются доказательства высокой эффективности фенобарбитал-содержащих препаратов в детской неврологии и эпилептологии. В современной медицинской литературе отражены различные аспекты успешного применения этих препаратов в нейропедиатрии [42].

Этилбромизовалерианат, являясь составной частью препарата Валокордин®, оказывает регулирующее влияние на состояние ЦНС, способствуя снятию чрезмерной эмоциональной возбудимости, тревожности, страха [2, 39, 40, 43–45].

Масло мяты потенцирует терапевтические эффекты вышеописанных компонентов, оказывая легкое спазмолитическое, обезболивающее действие.

Основные показания к назначению препарата Валокордин® включают постстрессовые реакции, сопровождающиеся выраженной вегетативной дисфункцией, функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы.

Режим дозирования препарата Валокордин®: внутрь по 15–20 капель 3 раза в сутки до еды, при инсомнии разовая доза – до 30 капель. Длительность применения препарата устанавливается персонифицировано врачом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не существует стандартных схем по лечению стресс-индуцированных тревожных расстройств, при этом важным принципом является раннее назначение противотревожной терапии, когда психовегетативные расстройства являются психофизиологическими и обратимыми. Терапия должна быть направлена на полное и стойкое купирование клинических проявлений стресс-индуцированной реакции.

Сохраняющиеся симптомы вегетативной дисфункции свидетельствуют о неполной ремиссии и должны рассматриваться как повод для продолжения терапии или ее замены на альтернативные схемы. Преждевременная отмена терапии может стать причиной обострения заболевания.

Валокордин® может рассматриваться в качестве одного из оптимальных препаратов для лечения стресс-индуцированного психовегетативного синдрома на раннем этапе. Вследствие синергизма между компонентами, входящими в состав препарата, Валокордин® обладает мультимодальным механизмом действия и высокой эффективностью. Прием препарата Валокордин® в составе комплексной терапии в дозе 15 капель 3 раза в день курсом 21 день вызывает клинический регресс вегетативных и аффективных симптомов, ассоциированных со стрессом.

Поступила / Received 17.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2022
Принята в печать / Accepted 14.02.2022

Список литературы / References

1. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;(5):131–137. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131.
Esin R.G., Esin O.R., Khakimova A.R. Stress-induced disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;(5):131–137. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131.
2. Воробьева О.В. Стресс-индуцированные психовегетативные реакции. *РМЖ.* 2005;(12):798–801. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Stressinducirovannye_psihovegetativnye_reakcii.
Vorob'eva O.V. Stress-induced psychovegetative reactions. *RMJ.* 2005;(12):798–801. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Stressinducirovannye_psihovegetativnye_reakcii.
3. Селье Г. (ред.). *Очерки об адаптационном синдроме.* М.: Медгиз; 1960. 254 с. Режим доступа: https://djvu.online/file/F5CyMpbH98nY1.
Selye H. (ed.). *The story of the adaptation syndrome.* Montreal, Canada: Acta, Inc.; 1952.
4. Пшенникова М.Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям. В: Крыжановский Г.Н. (ред.). *Дизрегуляционная патология.* М.: Медицина; 2002. С. 307–328.
Pshennikova M.G. Stress: regulatory systems and resistance to stress damage. In: Kryzhanovskij G.N. (ed.). *Dysregulatory Pathology*. Moscow: Meditsina; 2002, pp. 307–328. (In Russ.)
5. Торгашов М.Н., Мякотных В.С. Некоторые патогенетические механизмы развития стресс-индуцированной патологии. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2016;(2):64–74. https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-14-2-64-74.
Torgashov M.N., Myakotnyh V.S. Some pathogenetic mechanisms of development of stress-induced pathology. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki.* 2016;(2):64–74. (In Russ.) https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-14-2-64-74.
6. Kelland K. *U.N. warns of global mental health crisis due to COVID-19 pandemic*. Reuters; 2020. Available at: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-mentalhealth-idUSKBN22Q0AO.
7. Dong L., Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1616–1618. https://doi.org/10.3201/eid2607.200407.
8. Архипова А.С., Радченко Д.А., Козлова И.В., Пейгин Б.С., Гаврилова М.В., Петров Н.В. Пути российской инфодемии: от WhatsApp до Следственного комитета. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены.* 2020;(6):231–265. https://doi.org/10.14515/monitoring.2020.6.1778.
Arkhipova A.S., Radchenko D.A., Kozlova I.V., Peigin B.S., Gavrilova M.V., Petrov N.V. Specifics of Infodemic in Russia: From WhatsApp to the Investigative Committee. *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes.* 2020;(6):231–265. (In Russ.) https://doi.org/10.14515/monitoring.2020.6.1778.
9. Jeste D.V., Lee E.E., Cacioppo S. Battling the Modern Behavioral Epidemic of Loneliness: Suggestions for Research and Interventions. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(6):553–554. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0027.
10. Аронов П.В., Бельская Г.Н., Никифоров И.А. Современные подходы к диагностике и лечению тревожных расстройств, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. *Медицинский совет.* 2021;(10):66–79. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-66-79.
Aronov P.V., Belskaya G.N., Nikiforov I.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of anxiety disorders associated with a new coronavirus

infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(10):66–79. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-66-79.
11. Акименко Г.В., Кирина Ю.Ю., Начева Л.В., Селедцов А.М. Психология эпидемии: как пандемия (Covid-19) влияет на психику людей. *Вестник общественных и гуманитарных наук*. 2020;(4):45–54. Режим доступа: https://hssb.elpub.ru/jour/article/view/65.
Akimenko G.V., Kirina Yu.Yu., Natcheva L.V., Seledtsov A.M. Psychology of the epidemic: how a pandemic (Covid-19) affects the psyche of people. *Bulletin of social Sciences and Humanities*. 2020;(4):45–54. (In Russ.) Available at: https://hssb.elpub.ru/jour/article/view/65.
12. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
13. London R.T. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? *Chest Physician*. 2020. Available at: https://www.mdedge.com/chestphysician/article/219612/coronavirus-updates/covid-19-leading-mental-illness-pandemic.
14. Дороженок И.Ю. Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;(6):137–143. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-137-143.
Dorozhenok I.Yu. Somatization disorders of affective and neurotic registers during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2020;(6):137–143. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-137-143.
15. Негай Н.А., Распопова Н.И., Алтынбеков К.С., Джамантаева М.Ш., Огачева Н.Н. Тревожно-депрессивные расстройства адаптации в условиях эпидемии COVID-19. *Медицина (Алматы)*. 2020;(3–4):46–52. https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-46-52.
Negai N.A., Raspopova N.I., Altynbekov K.S., Dzhamantayeva M.Sh., Logacheva N.N. Mixed anxiety-depressive adaptation disorders in the presence of the COVID-19 epidemic. *Medicine (Almaty)*. 2020;(3–4):46–52. (In Russ.) https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-46-52.
16. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;(7):374–381. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106.
17. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения. *Медицинский совет*. 2018;(21):50–55. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55.
Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Psychovegetative syndrome: challenges in diagnosis and effective treatment. *Meditsinsky Sovet*. 2018;(21):50–55. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55.
18. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение*. М.: МИА; 1998. 752 с.
Vane A.M., Voznesenskaya T.G., Vorobyova O.V. *Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment*. Moscow: MIA; 1998. 752 p. (In Russ.)
19. Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «КОМПАС»). *Consilium Medicum*. 2004;(2):154–158. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23046396.
Vorob'eva O.V. Clinical features of depression in general medical practice (based on the results of the COMPASS program). *Consilium Medicum*. 2004;(2):154–158. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23046396.
20. Шавловская О.А. Эффективность препаратов растительного происхождения в терапии тревожных расстройств. *РМЖ*. 2012;(8):436–440. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Effektivnosty_preparatov_rastitelynogo_proishoghdeniya_v_terapii_trevoghnyh_rasstroystv/.
Shavlovskaya O.A. The effectiveness of herbal preparations in the treatment of anxiety disorders. *RMJ*. 2012;(8):436–440. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Effektivnosty_preparatov_rastitelynogo_proishoghdeniya_v_terapii_trevoghnyh_rasstroystv/.
21. Fava G.A., Cosci F., Sonino N. Current Psychosomatic Practice. *Psychother Psychosom*. 2017;86(1):13–30. https://doi.org/10.1159/000448856.
22. Guan L., Collet J.P., Mazowita G., Claydon V.E. Autonomic Nervous System and Stress to Predict Secondary Ischemic Events after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Possible Implications of Heart Rate Variability. *Front Neurol*. 2018;9:90. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00090.
23. Ahmadi N., Hajsadeghi F., Yehuda R., Anderson N., Garfield D., Ludmer C., Vaidya N. Traumatic brain injury, coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality. *Brain Inj*. 2015;29(13–14):1635–1641. https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1075149.
24. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953–962. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
25. Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: when physiology becomes vascular harm. *Thromb Res*. 2015;135(1 Suppl.):S52–S55. https://doi.org/10.1016/S0049-3848(15)50444-1.
26. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024.
27. Mayer E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47(6):861–869. https://doi.org/10.1136/gut.47.6.861.
28. Kataoka Y., Niwa M., Yamashita K., Taniyama K. GABA receptor function in the parasympathetic ganglia. *Jpn J Physiol*. 1994;44(2 Suppl.):S125–S129. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7752515/.
29. Black P.H. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun*. 2003;17(5):350–364. https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00048-5.
30. Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. Значение психоэмоциональных факторов в развитии иммунной недостаточности, инфицирования организма и изменении сосудистой стенки у практически здоровых лиц с факторами риска. *Цитокины и воспаление*. 2010;(4):23–27. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16906245.
Shavrin A.P., Khovaeva Ya.B., Golovskoy B.V. The significance of psychoemotional factors in the development of immune insufficiency, infection load and vascular wall changes in practically healthy subjects with risk factors. *Citokiny i Vospalenie*. 2010;(4):23–27. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16906245.
31. Bransfiel R.C., Friedman K.J. Dierentiating Psychosomatic, Somatopsychic, Multisystem Illnesses and Medical Uncertainty. *Healthcare*. 2019;7:114. https://doi.org/doi:10.3390/healthcare7040114.
32. Васильева А.В. Использование мобильного приложения «Невросканер» в диагностике тревожных расстройств и выборе терапии. *Лечащий врач*. 2020. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437807.
Vasil'eva A.V. The use of the mobile application "Neuroscanner" in the diagnosis of anxiety disorders and the choice of therapy. *Lechaschi Vrach*. 2020. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437807.
33. Васильева А.В. Актуальные проблемы диагностики депрессивных расстройств. *Лечащий врач*. 2020. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705.
Vasil'eva A.V. Actual problems of diagnosis of depressive disorders. *Lechaschi Vrach*. 2020. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705.
34. Воробьева О.В., Русая В.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. *Лечащий врач*. 2017;(5):12–16. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718.
Vorob'eva O.V., Rusaya V.V. Anxiety disorders in neurological practice. *Lechaschi Vrach*. 2017;(5):12–16. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718.
35. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Деев А.Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессий в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007;(3):28–37. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21415415.
Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V., Shalnova S.A., Romasenko L.V., Deev A.D. Clinico-epidemiological program of the study of depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease (COORDINATA). *Kardiologiya*. 2007;(3):28–37. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21415415.
36. Медведев В.Э. Купирующий анксиолитический эффект препаратов растительного происхождения в общей медицинской сети. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.)*. 2011;(1):24–28. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/386/3860cfbd95202dbcba7378dc89bf7df1.pdf.
Medvedev V.E. Relieving anxiolytic effect of herbal preparations in the general medical network. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2011;(1):24–28. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/386/3860cfbd95202dbcba7378dc89bf7df1.pdf.
37. Ромасенко Л.В., Пархоменко И.М., Кадушина Е.Б. Терапия расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с артериальной гипертензией. *Фарматека*. 2012;(19):32–35. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8654.
Romasenko L.V., Parkhomenko I.M., Kadushina E.B. Therapy of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with hypertension. *Farmateka*. 2012;(19):32–35. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8654.
38. Шавловская О.А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний. *Медицинский алфавит*. 2017;(15):28–32. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185/185.
Shavlovskaya O.A. Therapy of anxiety disorders with herbal drugs. *Medical Alphabet*. 2017;(15):28–32. (In Russ.) Available at: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185/185.

39. Куташов В.А. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет*. 2018;(18):92–95. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95. Kutashev V.A. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):92–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95.
40. Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет*. 2019;(6):42–46. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46. Shavlovskaya O.A. Anxiety Therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):42–46. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46.
41. Bakkali M.E., Aboudrar S., Dakka T., Benjelloun H. Autonomic dysregulation and phenobarbital in patients with masked primary hypertension. *Heliyon*. 2020;6(1):1–6. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03239.
42. Студеникин В.М. Применение препаратов фенобарбитала в детской неврологии и эпилептологии. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;(6):75–79. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2014-6-75-79. Studenikin V.M. The use of phenobarbital preparations in paediatric neurology and epileptology. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;(6):75–79. (In Russ.) https://doi.org/10.20953/1817-7646-2014-6-75-79.
43. Darsow U., Ring J. Neuroimmune interactions in the skin. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(5):435–439. https://doi.org/10.1097/01.all.0000011057.09816.61.
44. Geenen V., Robert F., Legros J.J., Defresne M.P., Boniver J., Martial J. et al. Neuroendocrine-immunology: from systemic interactions to the immune tolerance of self neuroendocrine functions. *Acta Clin Belg*. 1991;46(3):135–141. https://doi.org/10.1080/17843286.1991.11718156.
45. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354–381. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.93.5.1043.

Информация об авторах:

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; veta-veta67@mail.ru

Полякова Ольга Александровна, врач-терапевт, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; docpolyakova.olga@gmail.com

Information about the authors:

Elizaveta Yu. Ebzeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; veta-veta67@mail.ru

Olga A. Polyakova, Therapist, Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; docpolyakova.olga@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-135-145

Оригинальная статья / Original article

Результаты применения нейропротективного препарата Целлекс при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии

Х.Д. Монгуш[1,2]✉, kherelmaa69-5@mail.ru, **А.В. Кыргыс[1], А.А. Седип[1], А.Э. Шыырап[1], А.Б. Ондар[1], М.Г. Жестикова[3]**

[1] Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163

[2] Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва; 667003, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Кечил-оола, д. 2а

[3] Новокузнецкий институт совершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

Резюме

Введение. В Российской Федерации при лечении пациентов с ишемическим инсультом широко используются нейропротекторы. К настоящему времени накоплены данные об эффективности и безопасности применения нейропротективного средства Целлекс® при ишемическом инсульте. Использование этого препарата при геморрагическом инсульте изучено в меньшей степени.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность препарата Целлекс® при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет. 30 пациентов (основная группа), кроме базовой терапии, получали препарат Целлекс по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней, остальным 30 пациентам (контрольная группа) проводили только базовую терапию. В течение 30 дней у больных оценивались различные показатели по шкале комы Глазго в динамике, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, инвалидизация пациентов по шкалам Рэнкин (mRankin), Бартел и Ривермид, речевые нарушения по шкале «Опросник речи», когнитивные функции по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) и др. показатели.

Результаты и обсуждение. Доля выживших пациентов в основной группе была выше, чем в контрольной группе (p = 0,0237). В группе Целлекса речевая функция по шкале «Опросник речи» улучшилась с 17,0 (14,0–22,0) до 25,0 (21,0–27,0) баллов (p = 0,0073), в контрольной группе достоверное улучшение речевых функций не отмечалось. Была обнаружена тенденция к более значимому уменьшению тяжести инсульта по шкале NIHSS, инвалидизации пациентов по шкалам mRankin, Бартел и Ривермид в группе Целлекса в сравнении с контрольной группой. Когнитивные функции по шкале MoCA улучшились в группе Целлекса® с 14,0 (12,0; 22,5) до 20,0 (14,5; 25,0) баллов. Нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших Целлекс, не наблюдалось.

Заключение. Доказана эффективность и безопасность применения препарата Целлекс® у пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейропротективная терапия, когнитивные функции, Целлекс, гипертензивное внутримозговое кровоизлияние, выживаемость, инвалидизация

Для цитирования: Монгуш Х.Д., Кыргыс А.В., Седип А.А., Шыырап А.Э., Ондар А.Б., Жестикова М.Г. Результаты применения нейропротективного препарата Целлекс при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии. *Медицинский совет*. 2022;16(2):135–145. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-135-145.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of using the neuroprotective drug Cellex in non-traumatic intracranial hemorrhage

Kherelmaa D. Mongush[1,2]✉, kherelmaa69-5@mail.ru, **Aidys V. Kyrgys[1], Arzhaana A. Sedip[1], Alimaa E. Shyyrap[1], Albina B. Ondar[1], Marina G. Zhestikova[3]**

[1] Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia

[2] Scientific Research Institute of Medical-Social Problems and Management of the Republic of Tuva; 2, letter A, Kechil-oola St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667003, Russia

[3] Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia

Abstract

Introduction. In the Russian Federation, neuroprotective agents are widely used in the treatment of patients with ischemic stroke. There are accumulated data on the efficacy and safety of the neuroprotective agent Cellex® in ischemic stroke. The use of this drug in hemorrhagic stroke has been studied to a lesser extent.

Aim. To study the efficacy and safety of Cellex® in non-traumatic intracerebral hemorrhage.

© Монгуш Х.Д., Кыргыс А.В., Седип А.А., Шыырап А.Э., Ондар А.Б., Жестикова М.Г., 2022

Materials and methods. The study included 60 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage aged 30 to 80 years. Thirty patients (the main group) received Cellex 0.1 mg (1 ml) once a day for 10 days in addition to basic therapy; the remaining 30 patients (control group) received only basic therapy. Over the course of 30 days, the patients were evaluated for various parameters on the Glasgow Coma Scale, stroke severity on the NIHSS scale, patient disability on the Modified Rankin Scale, Barthel Index and Rivermead Mobility Index, speech disorders on the Speech Questionnaire, cognitive function on the Montreal Cognitive Scale (MoCA), and other parameters.
Results and discussion. The survival rate was higher in the treatment group than in the control group (p = 0.0237). Speech function improved from 17.0 (14.0–22.0) to 25.0 (21.0–27.0) scores (p = 0.0073) in the Cellex group, no significant improvement in speech function was noted in the control group. There was a trend toward a more significant reduction in stroke severity according to the NIHSS scale and inpatient disability according to the Rankin, Barthel, and Rivermead scales in the Cellex group compared with the control group. Cognitive function on MoCA score improved in Cellex® group from 14.0 (12.0; 22.5) to 20.0 (14.5; 25.0). No adverse events were observed in the group of patients taking Cellex.
Conclusion. The efficacy and safety of Cellex® in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage has been proven.

Keywords: ischemic stroke, neuroprotective therapy, cognitive function, Cellex, hypertensive intracerebral hemorrhage, survival, disability

Для цитирования: Mongush K.D., Kyrgys A.V., Sedip A.A., Shyyrap A.E., Ondar A.B., Zhestokova M.G. Results of using the neuroprotective drug Cellex in non-traumatic intracranial hemorrhage. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):135–145. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-135-145.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является одной из ведущих причин смертности, а выжившие больные в 80% случаев становятся инвалидами [1–6]. Около одной трети пациентов с инсультом страдают речевыми нарушениями: афазии подвергаются 35,9%, дизартрии – 13,4%. В случае выраженного речевого дефекта у пациента нарушается не только воспроизведение, но и понимание речи, что затрудняет его социальную адаптацию, осложняет процесс реабилитации [7, 8]. Распространенная причина инвалидизации при инсульте – двигательные нарушения, среди которых наиболее часто (в 80–90% случаев) наблюдается гемипарез [9, 10].

Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние составляет 10–15% всех инсультов и сопровождается высокой частотой смертельных исходов и выраженной инвалидизацией выживших пациентов [11]. Первичные внутримозговые кровоизлияния составляют большинство (85%) случаев заболевания и чаще всего вызваны артериальной гипертензией (гипертензивное внутримозговое кровоизлияние). Одно из основных эффективных направлений консервативной терапии при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии – использование антигипертензивных средств для снижения повышенного артериального давления [12].

В России ежегодно геморрагический инсульт диагностируется у 43 000 чел., средний возраст больных – 60–65 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 1,6:1, летальность достигает 40–50%, а инвалидность развивается у 70–75% выживших [13].

Перспективным направлением лечения больных инсультом является проведение нейропротективной и нейротрофической терапии. Выделяют первичную и вторичную нейропротекцию [14–16]. Первичная нейропротекция обеспечивает прерывание процесса некротической смерти клеток, для достижения эффективности она должна начинаться с первых минут развития ишемии, точками ее приложения являются стабилизация клеточных мембран, восстановление работы ионных насосов с целью предупреждения цитотоксического отека, подавление избыточного образования свободных радикалов. Возможности первичной нейропротекции ограничены быстрым формированием области инфаркта, поэтому интерес представляет вторичная нейропротекция (начинается спустя 3–6 ч после развития инсульта), направленная на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии. Объектом воздействия вторичной нейропротекции является исключительно сохранная живая ткань головного мозга, расположенная в области пенумбры. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что нейропротекция может способствовать уменьшению размеров зоны инфаркта, продлевать период терапевтического окна, расширяя возможности применения методов восстановления кровотока, осуществлять защиту от реперфузионного повреждения. Нейротрофическая терапия направлена на стимуляцию репаративных процессов в головном мозге, образование эндогенных нейротрофических факторов или возмещение их дефицита вследствие ишемии и гипоксии [16].

Представителем лекарственных средств, обладающих доказанным нейропротективным и нейротрофическим действием, является препарат Целлекс. Он представляет собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс, который получают из фетальной ткани сельскохозяйственных животных (свиней). В состав Целлекса входит целый ряд сигнальных белков и пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток. Основные клинические эффекты препарата заключаются в существенном уменьшении или полном устранении последствий перенесенного повреждения мозгового вещества, обусловленного, в частности, его ишемией, – это нормализация белкового синтеза, восстановление баланса нейротрансмиттеров, активация процессов регенерации нервной ткани. В экспериментальных условиях

было установлено, что нейропротективные и нейротрофические функции Целлекса связаны с активацией процессов синаптогенеза сохранных нейронов, восстановления аутофагии, нормализации тканевой иммунорегуляции, угнетения иммуногенной цитотоксичности активированных макрофагов [15–17]. Целлекс оказывает нейропротективное действие, стимулирует процессы регенерации и репарации. В условиях эксперимента на крысах с двусторонней временной перевязкой общих сонных артерий (модель неполной глобальной ишемии головного мозга) Целлекс продемонстрировал способность повышать выживаемость животных в раннем послеоперационном периоде, уменьшать область инфаркта мозга, а также улучшать функциональный исход его поражения [15]. Введение Целлекса приводило к уменьшению зоны инфаркта, что проявлялось значительным улучшением функционального состояния животных [15]. Использование препарата в остром периоде ишемического инсульта сопровождалось выраженным уменьшением двигательных, речевых и когнитивных нарушений [17, 18]. Применение Целлекса улучшало восстановление речевых функций у пациентов с моторной и сенсорной афазией [15]. Улучшение со стороны высших мозговых функций обеспечивало более высокий уровень социальной адаптации пациентов, перенесших ишемический инсульт [19]. Была отмечена хорошая переносимость препарата, а также хорошая его сочетаемость с другими лекарственными средствами.

Имеются сведения об эффективности Целлекса при лечении больных с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) [20]. По данным наблюдательного исследования, включавшего 103 пациента с ХИГМ, применение препарата улучшает когнитивные функции, что установлено по результатам нейропсихологических тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (MoCA), батареи лобной дисфункции и теста рисования часов.

Необходимо отметить, что крайне важным фактором в лечении больных инсультом, помимо первичной и вторичной нейропротекции, является терапия, направленная на активацию репаративных процессов нервной ткани для обеспечения компенсации нарушенных функций [17, 21, 22].

Безопасность и эффективность Целлекса отмечены в остром периоде ишемического инсульта [23]. В проведенном двойном плацебо-контролируемом рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании эффективности препарата Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу было зарегистрировано снижение балла по шкале тяжести инсульта (NIHSS) в основной группе более чем на 10% в сравнении с группой контроля, а также восстановление речи по шкале «Опросник речи» [21, 23]. В исследовании, проведенном группой ученых из Казанского государственного медицинского университета, была доказана преимущественная эффективность применения препарата Целлекс у пациентов с акустико-мнестическим типом афазии [24, 25]. В работе С.В. Котова и др., проведенной в 2017 г., была продемонстрирована эффективность терапии Целлексом в отношении семантической афазии [26]. Эффективность и безопасность применения лекарственного средства показаны в экспериментальных и клинических исследованиях на моделях острой фокальной ишемии и гипоксии мозга у больных в остром периоде инсульта [20]. Также отмечается большая эффективность Целлекса в отношении регресса неврологической симптоматики при его раннем назначении [27]. Применение препарата позволяет сократить сроки госпитализации больных ишемическим инсультом [28]. В свою очередь, эффективность и безопасность Целлекса при геморрагическом инсульте являются менее изученными.

Цель данного пострегистрационного наблюдательного контролируемого рандомизированного проспективного исследования – проведение сравнительной оценки влияния лекарственного препарата Целлекс® на выживаемость и инвалидизацию пациентов в остром периоде внутримозгового кровоизлияния.

Настоящее исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №79[1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения:

1) внутримозговое кровоизлияние вследствие артериальной гипертензии (гипертензивное внутримозговое кровоизлияние) в период первых 12 ч;
2) возраст мужчин – 35–80 лет, возраст женщин – 45–80 лет;
3) отсутствие показаний или противопоказаний к хирургическому (нейрохирургическому) лечению согласно действующим рекомендациям по хирургическому лечению гипертензивных внутримозговых гематом МЗ РФ;
4) выраженность неврологического дефицита по NIHSS не менее 8 баллов;
5) инвалидность по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin) 2 балла и более;
6) 8 и более баллов по шкале комы Глазго.

Критерии невключения:

1) ишемический инсульт;
2) внутримозговое кровоизлияние вследствие не артериальной гипертензии, а других причин: коагулопатии, лейкемии, цирроза печени, заболеваний крови, разрыва артериовенозных мальформаций, васкулопатии (амилоидная ангиопатия, септический или микотический артериит), кровоизлияния в опухоль;
3) более 12 ч с момента инсульта;
4) повторный инсульт;
5) 0 баллов или 1 балл инвалидности по шкале mRankin;
6) выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS0 в пределе 7 баллов;
7) 0–7 баллов по шкале комы Глазго;

[1] Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Совет Евразийской экономической комиссии. Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79.

8) наличие противопоказаний для назначения Целлекса;
9) синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органной недостаточностью (R65.3);
10) индекс массы тела менее 19 и более 30.

Критерии исключения:

1) возникновение у пациента, включенного в исследование, нежелательных явлений, связанных с применением препарата и требующих его отмены;
2) невозможность введения 1-й дозы исследуемого препарата в первые 12 ч от дебюта инсульта;
3) выявление анамнестических или клинических данных, входящих в перечень критериев невключения данного протокола.

На основании критериев включения, невключения и исключения в исследование вошли 60 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет. 30 пациентов кроме базовой терапии получали Целлекс (основная группа), остальным 30 пациентам проводили только базовую терапию (контрольная группа).

Исследуемый препарат, дозы и способ применения: полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней (Целлекс®), раствор для подкожного введения (0,1 мг/1 мл), ампулы 1 мл или 2 мл (АО «Фарм-Синтез»). Препарат расфасован в стеклянные ампулы темного стекла по 1,0 мл и упакован по 5 ампул. Препарат вводился через стерильный шприцевый фильтр. Целлекс® вводился подкожно по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Продолжительность исследования с момента включения 1-го пациента до заключительного обследования последнего пациента составила 180 дней. Эффективность проводимой терапии препаратом Целлекс® оценивалась по данным клинического обследования с использованием следующих тестов и шкал:

1. Оценка уровня сознания и тяжести состояния пациента оценивалась по шкале комы Глазго и упрощенной шкале оценки физиологических расстройств II (SAPS II).
2. Оценка по шкале тяжести инсульта национального института здоровья проводилась по шкале NIHSS.
3. Оценка степени независимости в повседневной жизни и функциональных исходов – шкала mRankin, шкала Бартел, индекс мобильности Ривермид и Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ).
4. Оценка высших корковых функций (только для пациентов с уровнем сознания 14–15 баллов по шкале ком Глазго на исходном визите) осуществлялась:

a) по шкале «Опросник речи» для пациентов с любым видом афатических нарушений;
b) по шкале MoCA для пациентов без афатических нарушений и нарушения сознания.

В качестве критериев эффективности использовались:

1) процент пациентов с уменьшением на 2 балла и более по шкале mRankin на момент выписки/перевода в сравнении с исходным состоянием (состоянием при поступлении);
2) процент выживших пациентов в каждой группе;
3) процент пациентов, достигших 0–1 балл по NIHSS к окончанию исследования (к заключительному визиту);
4) процент пациентов, у которых суммарный балл NIHSS снизился на 4 и более к окончанию исследования (к заключительному визиту);
5) процент пациентов, достигших 0–1 балла по mRankin;
6) продолжительность пребывания на реанимационной койке;
7) продолжительность пребывания в стационаре.
8) динамика восстановления неврологических функций по шкалам Глазго, SAPS II, «Опросник речи», шкалам MoCa, Бартел, индексу мобильности Ривермид, МКФ, шкалам NIHSS и mRankin.

Безопасность применения исследуемого препарата Целлекс® оценивалась по наличию/отсутствию любых нежелательных явлений, в т. ч. серьезных нежелательных явлений, связанных или не связанных с приемом препарата (независимо от обстоятельств или предполагаемой причины развития).

Параметры эффективности оценивались исходно (0-й визит) и трижды на протяжении исследования – на 4-е и на 11-е сут. от 0-го визита и перед выпиской/переводом в другой стационар (17–21-е сут. или более поздний срок). Средний срок наблюдения пациентов составил 21–28 дней. Параметры безопасности оценивались на протяжении всего исследования.

Для проведения статистического анализа был использован язык программирования статистических расчетов R версии 4.0.5. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Значения p представлены в отчете с точностью до сотых в случае, если его величина была <0,05 и с точностью до тысячных при $p < 0,05$.

Описание количественных показателей представлено с использованием количества непропущенных наблюдений (n), среднего арифметического, стандартного отклонения (СО), медианы, верхнего и нижнего квартилей, максимальных и минимальных значений, коэффициента вариации. Качественные номинальные переменные охарактеризованы абсолютными и относительными частотами (долями). В процессе визуального анализа гистограмм и методом Шапиро-Уилка определена нормальность распределения изучаемой количественной переменной. Критерием Левена оценена разница дисперсий.

Первичная конечная точка была проанализирована путем попарного сравнения контрольной и основной групп по доле пациентов с уменьшением на 2 балла и более по шкале mRankin на момент выписки/перевода в сравнении с исходным состоянием. Для анализа был использован критерий хи-квадрат Пирсона или точный двусторонний критерий Фишера, если число ожидаемых частот в какой-либо категории составляло менее 5.

Сравнение количественных переменных (продолжительность пребывания на реанимационной койке и продолжительность пребывания в стационаре) между группами проведено с помощью t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения или критерия Уилкоксона-Манна-Уитни в случае, если распределение данных отличалось от нормального распределения. Перед анализом

была проведена проверка на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка.

Динамика изменения показателей неврологического статуса по шкалам Глазго, SAPS II, NIHSS, «Опросник речи», MoCA, mRankin, Бартел, Ривермид и МКФ между визитами оценена с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями в случае, если данные имели нормальное распределение (по критерию Шапиро-Уилка), или хи-квадратом Фридмана, в случае если распределение данных отличалось от нормального распределения. Для статистически значимых отличий было проведено попарное сравнение показателей неврологического статуса на различных визитах с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни с применением метода Беньямини-Йекутели [5] для множественных сравнений.

Данные по безопасности представлены только в описательном виде, тестирование статистических гипотез не было запланировано.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки инвалидизации по шкале mRankin представлены в *табл. 1*.

Результаты выживаемости пациентов представлены в *табл. 2*. В группе Целлекса® не было зафиксировано летальных исходов, тогда как в контрольной группе смертность составила 20%. Доля выживших пациентов в группе Целлекса® была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p = 0,0237).

Группы пациентов не отличались по значениям опросника речи на 0-м и 1-м визитах (*табл. 3*). По данным теста Краскела-Уоллиса статистически значимые межгрупповые различия регистрировались на 2-м (p = 0,0188) и на 3-м визитах (p = 0,0075), оценка по опроснику речи была больше в контрольной группе – 30,0 (23,0; 30,0) и 30,0 (23,5; 30,0) баллов соответственно.

По итогам анализа с применением критерия Фридмана была выявлена изменчивость динамики неврологического статуса по шкале «Опросник речи» в основной и контрольной группах (p < 0,0001, p = 0,0005 соответственно). По результатам попарного сравнения с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок в основной группе наблюдалась статистически значимая позитивная внутригрупповая динамика. Оценка по шкале «Опросник речи» у пациентов, получавших Целлекс, увеличилась с 17,0 (14,0–22,0) баллов на 0-м визите до 25,0 (21,0–27,0) на 3-м визите (p = 0,0073). В контрольной группе динамика восстановления речевых функций не была статистически значимой. График динамики статуса пациентов с внутримозговым кровоизлиянием по шкале «Опросник речи» приведен на *рис. 1*.

Графики инвалидизации пациентов в остром периоде геморрагического инсульта по шкалам Бартел и Ривермид приведены на *рис. 2* и *рис. 3* соответственно.

Как следует из данных, представленных на *рис. 2*, в группе Целлекса было отмечено статистически значимое улучшение показателей по шкале Бартел (p < 0,001): у пациентов было выявлено улучшение неврологических показателей с 12,5 (0,0; 30,0) баллов на исходном визите до 42,5 (26,2; 77,5) на 2-м визите (p = 0,041) и до 55,0 (30,0; 90,0) баллов к концу исследования (p = 0,019). Значимая динамика по шкале Бартел наблюдалась также среди пациентов, получавших только базовую терапию.

Как продемонстрировано на *рис. 3*, в обеих группах наблюдалось существенное улучшение по шкале Ривермид без достоверных различий между группами. Оценка по индексу мобильности Ривермид статистически значимо увеличилась в ходе лечения в обеих исследуемых группах. У пациентов, получавших Целлекс®, оценки по индексу Ривермид увеличились с 1,0 (0,0; 3,0) балла на 0-м визите до 6,0 (3,0; 9,2) на 2-м визите и до 7,0 (3,0; 14,0) баллов на заключительном визите (p = 0,0099 и p = 0,0032 соответственно). В обеих группах отмечалось значительное снижение выраженности инвалидизации по МКФ. В частности, в группе Целлекса® оценка по данной шкале уменьшилась с 90,0 (80,0–100,0) баллов в начале исследования до 70,0 (60,0–90,0) баллов на 2-м визите (p = 0,049) и до 60,0 (37,5–91,2) баллов на заключительном визите (p = 0,049).

У больных с внутримозговым кровоизлиянием наблюдалась положительная динамика по данным шкал Глазго,

Таблица 1. Доля пациентов с уменьшением инвалидизации по шкале mRankin на момент выписки/перевода на 2 и более балла по сравнению с исходным состоянием

Table 1. The proportion of patients with a decrease in disability on the Rankin scale at the time of discharge/transfer by 2 points or more compared to baseline

Показатель	Статус	Основная группа (n = 30), n (%)	Контрольная группа (n = 30), n (%)
Доля субъектов с уменьшением оценки по шкале mRankin на момент выписки/перевода на 2 и более балла по сравнению с исходным состоянием	снижение менее чем на 2 балла	18 (60,0)	24 (80,0)
	снижение на 2 балла и более	12 (40,0)	6 (20,0)
p–значение при сравнении с контрольной группой*		0,1590	не применимо

* критерий хи-квадрат Пирсона

Таблица 2. Доля выживших пациентов с геморрагическим инсультом

Table 2. The proportion of surviving patients with hemorrhagic stroke

Показатель	Статус	Основная группа (n = 30), n (%)	Контрольная группа (n = 30), n (%)
Доля выживших	выжил	29 (96,7)	24 (80,0)
	смерть	0	6 (20,0)
	нет данных	1 (3,3)	0
p–значение при сравнении с контрольной группой*		0,0237**	не применимо

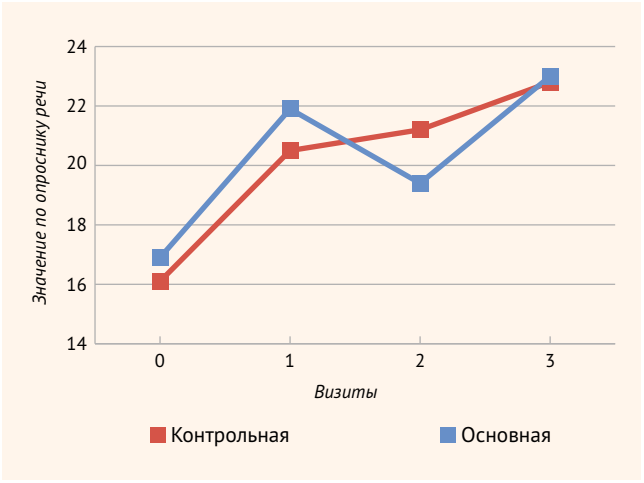
* критерий хи-квадрат Пирсона; ** точный двусторонний тест Фишера

● ***Таблица 3.*** Динамика статуса пациентов с геморрагическим инсультом по шкале «Опросник речи»
● ***Table 3.*** Dynamics of the status of patients with hemorrhagic stroke on the Speech Questionnaire Scale

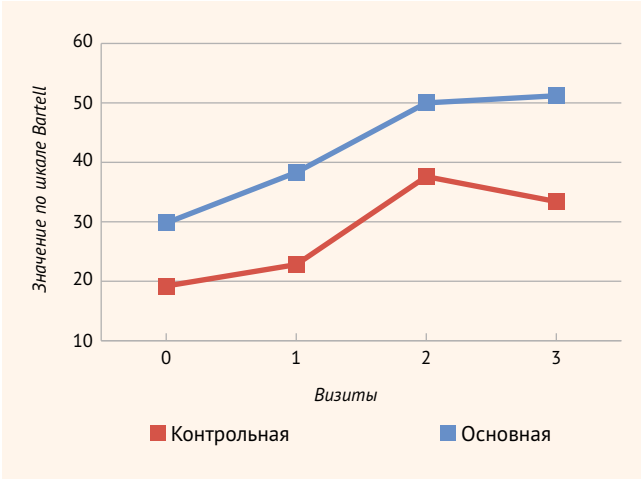
Визит	Статистика	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p-значение*
Визит 0	n	25	20	0,2140
	Среднее	17,0	18,6	
	СО	7,48	13,33	
	Медиана	17,0	25,5	
	Н. квартиль	14,0	2,0	
	В. квартиль	22,0	30,0	
	Минимум	0	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	44,11	71,85	
	Тест Шапиро-Уилка	0,6147	0,0001	
Визит 1	n	21	23	0,1850
	Среднее	20,0	21,7	
	СО	5,59	11,28	
	Медиана	19,0	30,0	
	Н. квартиль	16,0	12,5	
	В. квартиль	24,0	30,0	
	Минимум	12	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	27,88	52,10	
	Тест Шапиро-Уилка	0,2453	<0,0001	
Визит 2	n	24	22	0,0188
	Среднее	21,1	24,7	
	СО	6,64	8,97	
	Медиана	22,0	30,0	
	Н. квартиль	17,8	23,0	
	В. квартиль	27,0	30,0	
	Минимум	0	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	31,49	36,28	
	Тест Шапиро-Уилка	0,0204	<0,0001	
Визит 3	n	25	22	0,0075
	Среднее	23,8	24,9	
	СО	4,26	8,86	
	Медиана	25,0	30,0	
	Н. квартиль	21,0	23,5	
	В. квартиль	27,0	30,0	
	Минимум	14	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	17,91	35,56	
	Тест Шапиро-Уилка	0,1091	<0,0001	
	p-значение**	<0,0001	0,0005	

* тест Краскела-Уоллиса; ** критерий Фридмана

● ***Рисунок 1.*** Динамика статуса пациентов по шкале «Опросник речи»
● ***Figure 1.*** Dynamics of the status of patients on the "Speech Questionnaire" scale



● ***Рисунок 2.*** Динамика инвалидизации пациентов по шкале Бартел
● ***Figure 2.*** The dynamics of patient disability on the Barthel scale



● ***Рисунок 3.*** Динамика инвалидизации пациентов по индексу мобильности Ривермид
● ***Figure 3.*** The dynamics of patient disability on the Rivermead Mobility Index

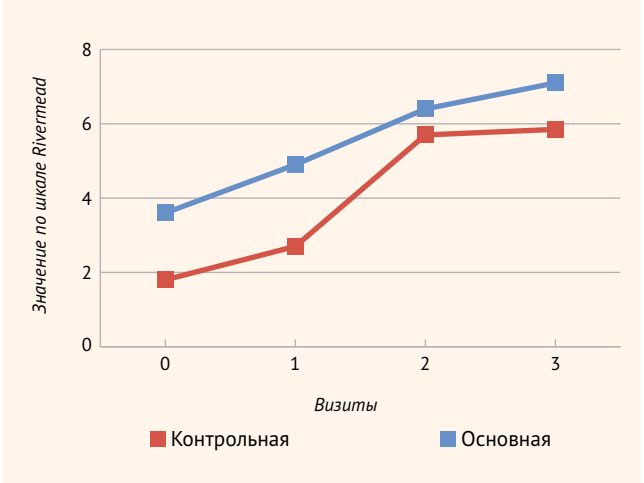


Рисунок 4. Динамика состояния пациентов по шкале Глазго
Figure 4. Dynamics of patient status on the Glasgow Scale

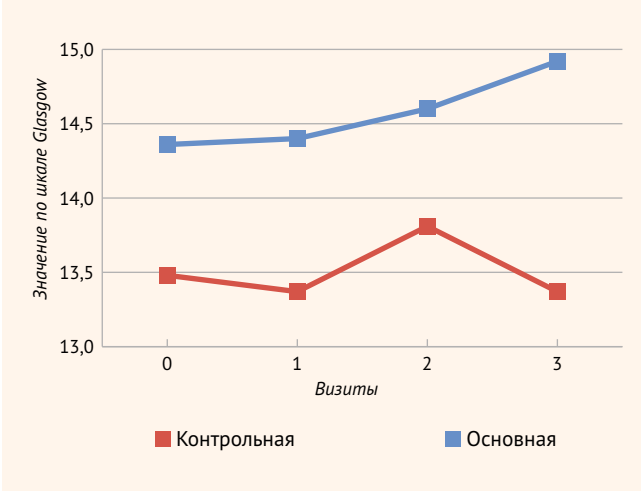


Рисунок 5. Динамика состояния пациентов по шкале SAPS II
Figure 5. Dynamics of patient status on the SAPS II scale

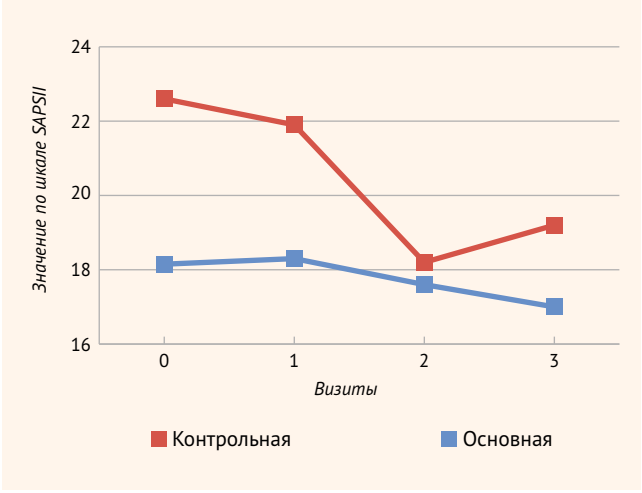


Рисунок 6. Динамика когнитивных функций пациентов по MoCA
Figure 6. Dynamics of patients' cognitive function according to MoCA

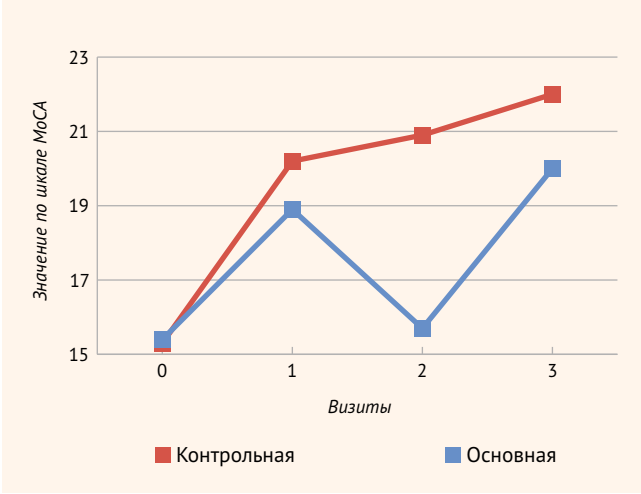
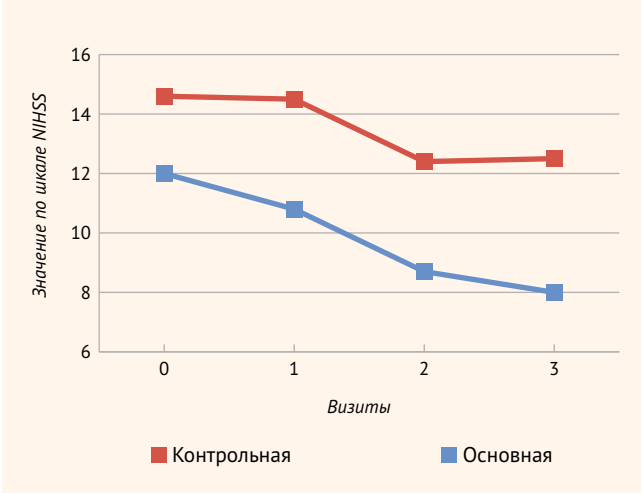


Рисунок 7. Динамика тяжести инсульта по шкале NIHSS
Figure 7. Dynamics of stroke severity according to the NIHSS scale

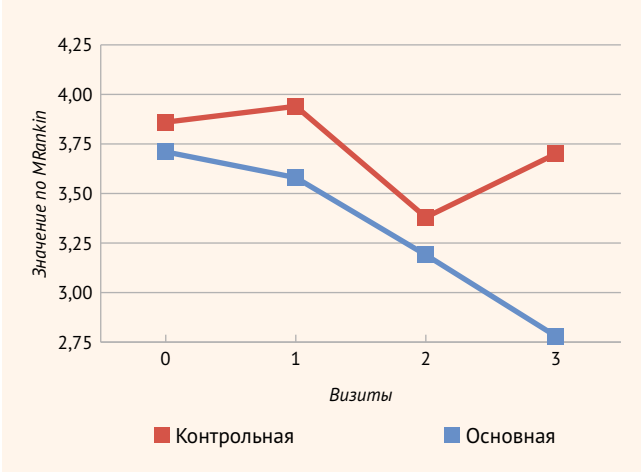


SAPS II, MoCA, NIHSS и mRankin без статистически значимых различий в сравниваемых группах (*рис. 4–8*).

По результатам анализа с помощью критерия Фридмана выявлены значимые различия в выраженности неврологических нарушений по шкале Глазго на различных визитах у пациентов в основной группе (p = 0,0181). По итогам дальнейшего попарного сравнения данных с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок с применением поправки Беньямини-Йекутели в группе Целлекса® не отмечалось значимого различия оценок по шкале Глазго на разных визитах [15]. У пациентов, получавших Целлекс®, наблюдалось положительное состояние по шкале Глазго, однако попарное сравнение не подтвердило статистическую значимость данных наблюдений (*рис. 4*).

По результатам анализа с применением критерия Фридмана отмечалась изменчивость динамики статуса по шкале SAPS II в анализируемых группах (*рис. 5*). Но по данным дальнейшего попарного сравнения

Рисунок 8. Динамика инвалидизации пациентов по шкале mRankin
Figure 8. Dynamics of patients' disability according to the Rankin scale



с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок статистически значимые различия наблюдались в контрольной группе. У пациентов контрольной группы отмечалась наиболее стремительная динамика снижения выраженности неврологических нарушений: оценки по шкале SAPS II статистически значимо снизились с 25,0 (20,2; 30,8) баллов на 0-м визите до 18,0 (14,0; 24,0) баллов на 2-м визите (p = 0,0092) и продолжили снижение до 15,5 (11,5; 20,5) балла на заключительном визите (p = 0,0012). Также значимые различия наблюдались у пациентов контрольной группы в оценках по шкале на 1-м и 3-м визитах (p = 0,0372).

Отмечалась изменчивость когнитивных функций по MoCA между визитами в контрольной группе (p = 0,0032). Попарное сравнение оценок по шкале MoCA с применением критерия Вилкоксона для зависимых выборок не выявило значимых изменений показателя между визитами (*рис. 6*). Темп восстановления когнитивных функций по MoCA был наиболее стремительным у пациентов, получавших Целлекс®: медиана оценок по данной шкале выросла с 14,0 (12,0; 22,5) баллов на 0-м визите до 20,0 (14,5; 25,0) баллов на заключительном визите. Тем не менее статистический анализ не выявил значимых различий оценок по шкале MoCA между визитами в обеих группах.

По шкале NIHSS на 0-м визите основная группа значимо отличалась от контрольной группы по доле пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения неврологических функций (p = 0,03036). В контрольной группе у половины пациентов (50,0%) наблюдалась средняя степень тяжести неврологического дефицита, у второй половины (50,0%) были зафиксированы тяжелые нарушения неврологических функций. В группе Целлекса® преобладала средняя тяжесть неврологического дефицита (80,0%). На остальных визитах значимых различий в долях пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале NIHSS выявлено не было (*рис. 7*). На заключительном визите наибольшая доля пациентов с легкой степенью неврологических нарушений была зафиксирована в группе Целлекса® – 53,3%. В конце исследования больше половины пациентов в группе Целлекса имели легкую степень нарушения неврологических функций, тогда как изначально 80,0% пациентов имели среднюю степень тяжести неврологических нарушений, а остальные 20,0% – тяжелый неврологический дефицит по шкале NIHSS. Попарное сравнение не выявило статистически значимых различий между исследованными группами в выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS. Доля пациентов, у которых к концу исследования наблюдалось уменьшение выраженности нарушений на 4 балла и более по шкале NIHSS, была наибольшей в группе Целлекса® – 66,7%, тогда как в контрольной группе таких пациентов было 46,7%. Однако статистически значимой разницы выявлено не было.

В группе Целлекса® наблюдалось более стремительное снижение доли пациентов с выраженной степенью инвалидизации по шкале mRankin: уменьшение со 100% на 0-м визите до 56,7% к концу исследования (*рис. 8*). По результатам анализа основная группа на протяжении всего исследования значимо не отличалась от контрольной группы по количеству пациентов с различной степенью нарушения неврологических функций по шкале mRankin. Наиболее выраженная динамика оценки по шкале mRankin наблюдалась у пациентов, получавших Целлекс®. Однако стоит заметить, что статистически значимой разницы между группой Целлекса® и контрольной группой достигнуто не было. Пациентов, имевших к концу исследования 0–1 балл по шкале mRankin, также было больше всего в группе Целлекса® (23,3% против 10,0% в контрольной группе), однако статистической значимости различий выявлено не было. На фоне приема препарата Целлекс® наблюдалось существенное снижение доли пациентов с выраженными неврологическими нарушениями по шкале mRankin: уменьшение со 100% в начале исследования до 56,7% к заключительному визиту. Однако по результатам сравнения основная группа значимо не отличалась от контрольной по количеству пациентов с неврологическими нарушениями разной степени тяжести по шкале mRankin на разных визитах. Также необходимо отметить, что в течение проведения исследования у пациентов, принимавших Целлекс, не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Медиана длительности госпитализации в группе Целлекса® соответствовала 17,5 (14,0; 25,0) суткам и значимо не отличалась от таковой в контрольной группе. Продолжительность пребывания на реанимационной койке была минимальной у пациентов контрольной группы – 48,0 (24,0–116,0) ч, незначительно выше этот показатель был в группе Целлекса® – 55,5 (40,2–173,5) ч.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что применение препарата Целлекс при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии сопровождается снижением смертности пациентов, улучшением высших психических функций по шкале «Опросник речи» и тенденцией к снижению инвалидности по шкалам Бартел, mRankin и Ривермид, уменьшению выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS и улучшению когнитивных функций по шкале MoCA.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными об эффективности применения препарата Целлекс при ишемическом инсульте, которые были проанализированы в обзоре М.М. Танашян и др. [27]. В 2013 г. было завершено двойное слепое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование эффективности Целлекса, которое проводилось в 8 российских клиниках и включало 480 пациентов в первые 48 ч ишемического инсульта. В основной группе (240 пациентов, среди которых было 136 мужчин, 104 женщины, их средний возраст – 62,6 года) в дополнение к стандартной терапии инсульта назначался Целлекс в дозировке 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки (в утренние или дневные часы), начиная с 1-го дня включения пациента в исследование. В контрольной группе (240 пациентов, из них было 139 мужчин, 101 женщина, их средний возраст – 63,8 года) в дополне-

ние к проводимой терапии пациентам подкожно вводился 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида (плацебо) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Применение Целлекса привело к достоверному уменьшению количества пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики к концу острого периода заболевания: в группе Целлекса доля пациентов с клиническим улучшением составила 84,6%, в группе плацебо – 67,0% ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов, которым Целлекс был назначен в первые 12 ч ишемического инсульта, а также у тяжелых пациентов были получены достоверные результаты в виде уменьшения тяжести инсульта по шкале NIHSS в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Также в группе Целлекса отмечалась тенденция к улучшению высших корковых функций, оцениваемых по MoCA.

В наблюдаемой нами группе пациентов была достигнута высокая выживаемость, что связано с включением в наблюдательное исследование пациентов с относительно благоприятным прогнозом, а также с ранним началом консервативной терапии и ее проведением согласно имеющимся рекомендациям по ведению пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием [12]. В целом в первые 30 дней с момента заболевания умирают почти 50% пациентов, при этом большинство летальных исходов фиксируются в первые сутки кровоизлияния [11].

В настоящее время эффективность различных нейропротективных средств продолжает изучаться при различных инсультах, включая внутримозговое кровоизлияние [29]. В одном из последних системных обзоров отмечено, что миноциклин (препарат из группы тетрациклинов второго поколения) показал положительные результаты в экспериментальной модели кровоизлияния, однако убедительных доказательств его эффективности в клинических исследованиях получено не было [30]. Несомненно, для доказательств эффективности нейропротективных средств при внутримозговом кровоизлиянии требуются многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

В проведенном исследовании при использовании препарата Целлекс не было отмечено нежелательных явлений, что указывает на безопасность применения лекарственного средства при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии. Полученные результаты согласуются с данными исследований о безопасности применения препарата Целлекс при ишемическом инсульте [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности применения препарата Целлекс при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии, на основании чего можно рекомендовать его включение в терапию данного заболевания.

Поступила / Received 18.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022
Принята в печать / Accepted 14.02.2022

Список литературы / References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001. 328 с. Режим доступа: https://vk.com/doc248088279_437512083?hash=614624b1423b9557c4&dl=90f723149d47f299c2.
Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Brain ischaemia*. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. (In Russ.) Available at: https://vk.com/doc248088279_437512083?hash=614624b1423b9557c4&dl=90f723149d47f299c2.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации 2008–2013 гг. В: *Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушение мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение»*. Пятигорск; 2010.
Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. A set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation 2008–2013. In: *Proceedings of the Russian scientific-practical conference "Impaired cerebral circulation: diagnosis, prevention, treatment."* Pyatigorsk; 2010. (In Russ.).
3. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта. *РМЖ*. 2008;(12):1641. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_ishemicheskogo_insulyta_1/.
Vakhnina N.V. Treatment of ischemic stroke. *RMJ*. 2008;(12):1641. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_ishemicheskogo_insulyta_1/.
4. Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). *Лечебное дело*. 2013;(2):46–52. Режим доступа: http://lech-delo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_2_(30)_2013.pdf.
Stakhovskaya L.V., Rumyantseva S.A., Silina E.V., Belskaya G.N., Chefranova Zh.Yu., Novikova L.B., Popov D.V. Treatment of ischemic carotid stroke from the standpoint of evidence-based medicine (results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial). *Lechebnoe Delo*. 2013;(2):46–52. (In Russ.) Available at: http://lech-delo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_2_(30)_2013.pdf.
5. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Системные гипертензии*. 2005;2(1):10–12. https://doi.org/10.26442/SG28725.
Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. *Systemic Hypertension*. 2005;2(1):10–12. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/SG28725.
6. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4–10. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351ю.
Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4–10. (In Russ.). Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 352 с.
Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. *Clinical guide for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 352 p. (In Russ.)
8. Смирнов М.В., Усанова Т.А., Фирсов А.А. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский Альманах*. 2013;(1):114–116. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/rechevye-narusheniya-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta.
Smirnov M.V., Usanova T.A., Firsov A.A. Speech disorders in the acute period of ischemic stroke. *Medical Almanac*. 2013;(1):114–116. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rechevye-narusheniya-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta.
9. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. *Медицинские новости*. 2008;(1):26–30. Режим доступа: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=771.
Damulin I.V., Kononenko E.V., Antonenko L.M., Koberskaya N.N. Post-stroke motor and cognitive disorders: some pathogenetic and therapeutic aspects. *Meditsinskie Novosti*. 2008;(1):26–30. (In Russ.) Available at: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=771.

10. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. *РМЖ*. 2006;(9):689. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Postinsulytnaya_spastichnosty_i_ee_lechenie/.
Parfenov V.A. Post-stroke spasticity and its treatment. *RMJ*. 2006;(9):689. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Postinsulytnaya_spastichnosty_i_ee_lechenie/.
11. Ziai W.C., Carhuapoma J.R. Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(6):1603–1622. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000672.
12. Hemphill J.C., Greenberg S.M., Anderson C.S., Becker K., Bendok B.R., Cushman M. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069.
13. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Элиава Ш.Ш., Пилипенко Ю.В., Полунина Н.А., Годков И.М. и др. *Клинические рекомендации: Геморрагический инсульт*. М.; 2020. 64 с. Режим доступа: https://www.ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf.
Krylov V.V., Dashyan V.G., Ehliava Sh.Sh., Pilipenko Yu.V., Polunina N.A., Godkov I.M. et al. *Clinical Guidelines: Hemorrhagic Stroke*. Moscow; 2020. 64 p. (In Russ.) Available at:https://www.ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf.
14. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта. *Медицинский совет*. 2016;(11):26–31. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31.
Belskaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(11):26–31. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31.
15. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2010;110(9–2):52–56. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/9/031997-72982010910.
Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Petrov T.V., Sokolov M.A. Effect of celleks on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(9–2):52–56. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/9/031997-72982010910.
16. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни*. 2018;(1):26–31. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-preparata-tselleks-u-bolnyh-s-tserebrovaskulyarnymi-zabolevaniyami.
Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of Cerebrovascular Diseases Treatment with Cellex. *Nervous Diseases*. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-preparata-tselleks-u-bolnyh-s-tserebrovaskulyarnymi-zabolevaniyami.
17. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):22–26. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454.
Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multicenter comparative open clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5):22–26. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454.
18. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):40–44. https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44.
Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on cognitive and speech impairments in the acute stage of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(1):40–44. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44.
19. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние Целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*. 2015;13(306):17–20. Режим доступа: https://pharmateca.ru/archive/article/31891.
Belskaya G.N., Krylova L.G. Effects of Cellex on dynamics of speech disorders in acute ischemic stroke. *Farmateka*. 2015;13(306):17–20. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/archive/article/31891.
20. Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Применение препарата Целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни*. 2016;(2):29–34. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_2_2016_29.pdf.
Abusueva B.A., Evzelman M.A., Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya. Using Cellex drug in patients with chronic ischemia of brain and moderate cognitive disorders. *Nervous Diseases*. 2016;(2):29–34. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_2_2016_29.pdf.
21. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом. *Фарматека*. 2014;(9):38–43. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13596.
Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Metabolic therapy in the management of patients with ischemic stroke. *Farmateka*. 2014;(9):38–43. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13596.
22. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):33–37. Режим доступа: https://doi.org/10.17116/jnevro20161165133-37.
Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A., Gorozha E.N., Butorakina T.L., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):33–37. (In Russ.) Available at: https://doi.org/10.17116/jnevro20161165133-37.
23. Доронин Б.М., Танеева Е.В., Веретельников И.А., Масленникова Н.А. Опыт применения препарата целлекс для лечения пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта. *Фарматека*. 2016;(19):46–50. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33981.
Doronin B.M., Taneeva E.V., Veretelnikov I.A., Maslennikova N.A. Experience of use of Cellex® for the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Farmateka*. 2016;(19):46–50. Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33981.
24. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):117–122. https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101117.
Belskaya G.N. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):117–122. (In Russ.) Available at: https://doi.org/10.17116/jnevro2021121101117.
25. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Дёмин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В. Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2018;(9):14–19. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-14-19.
Khasanova D.P., Danilova T.V., Demin T.V., Knni K.S., Gaifutdinova L.V. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(9):14–19. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-14-19.
26. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербакова М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Е.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;(2):38–41. https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41.
Kotov S.V., Belova Yu.A., Scherbakova M.M., Chervinskaya A.D., Isakova E.V., Volchenkova T.V. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;(2):38–41. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41.
27. Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни*. 2017;(3):36–40. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2017_36.pdf.
Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. *Nervous Diseases*. 2017;(3):36–40. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2017_36.pdf.
28. Гапоненко И.А., Бахарева Е.В., Золотарева З.М., Зуев Г.И., Рождественский А.С. Опыт применения целлекса в лечении больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):43–47. https://doi.org/10.17116/jnevro20181184143-47.
Gaponenko I.A., Bakhareva E.V., Zolotareva Z.M., Zuev G.I., Rozhdestvenskiy A.S. The experience of using cellex in treatment of patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):43–47. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20181184143-47.
29. Beez T., Steiger H.-J., Etminan N. Pharmacological targeting of secondary brain damage following ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and bacterial meningitis – a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2017;17(1):209. https://doi.org/10.1186/s12883-017-0994-z.
30. Strickland B.A., Bakhsheshian J., Emmanuel B., Amar A., Giannotta S.L., Russin J.J., Mack W. Neuroprotective effect of minocycline against acute brain injury in clinical practice: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2021;86:50–57. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.01.005.

Информация об авторах:

Монгуш Херелмаа Дагбаевна, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва; 667003, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Кечил-оола, д. 2а; https://orcid.org/0000-0002-3370-1757; kherelmaa69-5@mail.ru

Кыргыс Айдыс Владимирович, врач неврологического отделения, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; https://orcid.org/0000-0001-6135-3115; kyrgysaidys@mail.ru

Седип Аржаана Александровна, врач неврологического отделения, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; https://orcid.org/0000-0002-5845-7017; sedipka@mail.ru

Шыырап Алимаа Эрес-ооловна, заведующая неврологическим отделением, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; https://orcid.org/0000-0001-5844-2387; alimaa_shyyrap@mail.ru

Ондар Альбина Борисовна, заведующая реабилитационным отделением, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; https://orcid.org/0000-0002-9004-882X; albinaondar@mail.ru

Жестикова Марина Григорьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской реабилитации, Новокузнецкий институт совершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; https://orcid.org/0000-0001-6378-1594; mgzh@yandex.ru

Information about the authors:

Kherelmaa D. Mongush, Dr. Sci. (Med.), Head of the Regional Vascular Center, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; Senior Researcher, Scientific Research Institute of Medical-Social Problems and Management of the Republic of Tuva; 2, letter A, Kechil-oola St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667003, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3370-1757; kherelmaa69-5@mail.ru

Aidys V. Kyrgys, Neurologist, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6135-3115; kyrgysaidys@mail.ru

Arzhaana A. Sedip, Neurologist, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5845-7017; sedipka@mail.ru

Alimaa E. Shyyrap, Head of Neurology Department, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5844-2387; alimaa_shyyrap@mail.ru

Albina B. Ondar, Head of the Rehabilitation Department, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9004-882X; albinaondar@mail.ru

Marina G. Zhestikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6378-1594; mgzh@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-146-151

Клинический случай / Clinical case

Радикулопатия у пациента с диабетической полинейропатией: сложности диагностики и терапии

Ф.И. Девликамова, https://orcid.org/0000-0003-4411-7051, fdevlikamova@mail.ru
Ю.Н. Максимов, https://orcid.org/0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru
Д.Х. Хайбуллина✉**,** https://orcid.org/0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru
Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме
Нейропатическая боль (НБ) нередко встречается в клинической практике. Она может возникать при повреждении различных невральных структур, таких как периферические нервы, спинномозговые корешки, спинной мозг и структуры головного мозга. В зависимости от уровня повреждения НБ делится на центральную и периферическую, при этом периферическая НБ более распространена. При диагностике НБ наиболее ценными являются результаты физикального исследования пациента. С целью изучения состояния периферического нейромоторного аппарата больным проводится стимуляционная электромиография (ЭМГ) с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам вызванного кожного симпатического потенциал. Для верификации уровня и стадии патологического процесса нередко используется ЭМГ с использованием игольчатых электродов. Трудности в постановке диагноза возникают в случае сочетания у пациента нескольких видов нейропатической боли и коморбидной патологии. Для лечения НБ используются антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные анальгетики, препараты для местного обезболивания, ботулинический токсин типа А. Для лечения диабетической полинейропатии используются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Наличие у пациента нескольких нозологий, каждая из которых имеет индивидуальные проявления НБ, определяет тактику его лечения, что рассмотрено на примере двух клинических случаев.

Ключевые слова: боль, боль в спине, нейропатическая боль, радикулопатия, компрессионно-корешковый синдром, диабетическая полинейропатия, скелетно-мышечная боль, болевой синдром, диагностика, лечение

Для цитирования: Девликамова Ф.И., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х. Радикулопатия у пациента с диабетической полинейропатией: сложности диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(2):146–151. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-146-151.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Radiculopathy in diabetic polyneuropathy patients: difficulties in the diagnosis and therapy

Farida I. Devlikamova, https://orcid.org/0000-0003-4411-7051, fdevlikamova@mail.ru
Yuriy N. Maksimov, https://orcid.org/0000-0002-1430-9741, yuri_maximov@mail.ru
Dina Kh. Khaibullina✉**,** https://orcid.org/0000-0001-6883-7649, dina.khaibullina@mail.ru
Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract
Neuropathic pain (NP) is not uncommon in clinical practice. NP can occur when various neural structures are damaged, such as peripheral nerves, spinal roots, spinal cord, and brain structures. Depending on the level of damage, NP is divided into central and peripheral. At the same time, peripheral NP is more common. When diagnosing NP, the results of a physical examination of the patient are the most valuable. In order to study the state of the peripheral neuromotor apparatus, patients undergo stimulation electromyography with an analysis of the conduction along motor fibers and sensory fibers caused by the skin sympathetic potential, and EMG using needle electrodes is often used to verify the level and stage of the pathological process. Difficulties in making a diagnosis arise when a patient has a combination of several types of neuropathic pain and comorbid pathology. For the treatment of NP, antidepressants, anticonvulsants, opioid analgesics, drugs for local anesthesia, botulinum toxin type A are used. Alpha-lipoic (thioctic) acid preparations are used in the treatment of diabetic polyneuropathy. The presence of several nosologies in a patient, each of which has individual manifestations of NP, determines the tactics of treating a particular patient, which is considered on the example of two clinical cases.

Keywords: pain, back pain, neuropathic pain, radiculopathy, radicular compression syndrome, diabetic polyneuropathy, musculoskeletal pain, pain syndrome, diagnosis, treatment

For citation: Devlikamova F.I., Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh. Radiculopathy in diabetic polyneuropathy patients: difficulties in the diagnosis and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):146–151. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-146-151.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

© Девликамова Ф.И., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., 2022

ВВЕДЕНИЕ

Нейропатическая боль (НБ) нередко встречается в клинической практике, хотя и не столь широко распространена как скелетно-мышечная боль [1, 2]. Международная ассоциация по изучению боли дает следующее определение: НБ – это боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы [3]. НБ может возникать при повреждении различных невральных структур: периферических нервов, спинномозговых корешков, спинного мозга и структур головного мозга. В основе деления НБ на центральную и периферическую лежит локализация уровня повреждения. В количественном проявлении преобладает периферическая НБ [4–6]. Для дифференциальной диагностики НБ от скелетно-мышечной боли (СМБ) используются различные опросники, например, опросник DN4, шкала нейропатической симптоматики TSS (Total Symptom Score – англ. «общая оценка симптомов») и NSS (Neurological Symptoms Score – англ. «оценка неврологических симптомов») [7–9]. Результаты физикального исследования пациента (чувствительные, двигательные, рефлекторные расстройства) являются наиболее ценными с диагностической точки зрения [10, 11]. С целью изучения состояния периферического нейромоторного аппарата пациентам проводится стимуляционная электромиография (ЭМГ) с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам вызванного кожного симпатического потенциала, а для верификации уровня и стадии патологического процесса нередко используется ЭМГ с использованием игольчатых электродов [10, 12, 13]. При правильном использовании диагностического алгоритма выявление нейропатической природы боли не вызывает сложностей. Трудности в постановке диагноза возникают в случае сочетания у пациента нескольких видов нейропатической боли, которые имеют различную природу происхождения, локализацию, время возникновения и клинические проявления. В изученных нами клинических случаях рассматриваются различные варианты подобных сочетаний.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Б., 44 года, моторист, обратился с жалобами на острую простреливающую боль в нижней части спины, возникавшую при наклонах, длительном пребывании в положении сидя (например, за рулем), при резких движениях, подъеме тяжестей, кашле, чихании, акте дефекации, которая при оценке по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) достигала 7 баллов. Боль иррадиировала в левую ногу до стопы, иногда имела жгучий характер. Также пациент отмечал наличие онемения и ощущение ползания «мурашек» в обеих стопах (больше слева) в ночное время, из-за которых он регулярно просыпался. Для уменьшения этих ощущений он был вынужден ходить по 15–20 мин, после чего указанные проявления в правой стопе проходили полностью, а в левой – уменьшались. На момент обращения за медицинской помощью мужчина считал себя больным на протяжении 1,5–2 мес., когда после подъема тяжестей появились острые боли в пояснице. Со слов больного было установлено, что в течение нескольких лет у него имелась повышенная жажда, в т. ч. по ночам, и обильное потоотделение, что пациент объяснял избыточным весом и тяжелой физической работой и поэтому за медицинской помощью не обращался. Также он указал на то, что ночное онемение в стопах у него впервые появилось около 2 лет назад, постепенно нарастало и усилилось в последние 2 мес.

Объективный осмотр показал следующее: пациент имеет правильное телосложение, избыточную массу тела, нарушение функции ходьбы (невозможность опираться на носок левой стопы). Изменения статики: во фронтальной плоскости было обнаружено отклонение общего центра тяжести тела вправо от центральной срединной линии, латерофлексия поясничного отдела позвоночника (ПОП) вправо; в сагиттальной плоскости имелось выпрямление поясничного лордоза; в горизонтальной плоскости – ротация поясничного региона по часовой стрелке относительно таза. Исследование объема движений в позвоночнике показало ограничение флексии и латерофлексии влево в ПОП. Пальпаторно была выявлена болезненность остистых отростков L_V и S_I и соответствующего межостистого промежутка. Был обнаружен гипертонус многораздельных мышц и выпрямителей туловища на уровне ПОП 3-й степени, квадратной мышцы поясницы справа 2-й степени, гипотония и снижение силы до 3 баллов в икроножной мышце слева. Также имелись нарушения чувствительности в форме гипестезии в дистальных отделах нижних конечностей по типу «носков» с обеих сторон, грубее слева, и в дерматоме S_1 слева. Исследование рефлекторной сферы выявило выпадение рефлекса ахиллова сухожилия слева. При проведении специальных тестов отмечались положительные симптомы Нери, Ласега, Мацкевича (все слева), «кашлевого толчка», «звонка». Нейропатический характер боли был подтвержден при оценке альгических проявлений по опроснику боли (DN4), при изучении нейропатической симптоматики по шкале общей оценки симптомов нейропатии (TSS), а также по шкале NSS с анализом наличия и выраженности следующих симптомов нейропатии: парестезии, жжения, онемения, боли, судорог, гиперестезии.

После анализа результатов физикального исследования было сделано предположение о наличии у пациента острой компрессионной радикулопатии S_1 слева, а также полинейропатии нижних конечностей неуточненного генеза, предположительно, диабетического. Для уточнения диагноза пациенту было рекомендовано проведение ЭМГ нижних конечностей и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (ПКОП), и общий анализ крови и мочи, чтобы определить уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в крови.

Для иллюстрации роли нейрофизиологического исследования в диагностике и дифференциальной диагностике нейропатической боли приводятся результаты ЭМГ исследования нижних конечностей пациента. Как показала стимуляционная ЭМГ, у пациенты имелись признаки поражения сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей (поверхностный малоберцовый нерв, икроножный нерв) в виде снижения амплитуды сенсорного ответа с обеих сторон. Также отмечалось негрубое поражение двигательных нервов слева (большеберцовый и, в меньшей степени, малоберцовый нервы) в виде незначительного снижения ампли-

туды М-ответа. С помощью игольчатой ЭМГ был выявлен невральный уровень поражения со снижением средней длительности при единичных укрупненных потенциалах двигательных единиц (ПДЕ) и с увеличением средней и максимальной амплитуды ПДЕ в икроножной мышце слева.

Результаты лабораторной диагностики подтвердили наличие у пациента впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа. В результате МРТ ПКОП был подтвержден имеющийся дискорадикулярный конфликт на уровне корешка S_1 слева.

Анализ жалоб, анамнеза, результатов физикального и параклинических методов исследования позволил поставить следующий клинический диагноз: Острая компрессионная радикулопатия S_1 слева. Грыжа межпозвонкового диска L_V–S_I. Мышечно-тонический синдром в многораздельных мышцах и выпрямителях туловища на уровне ПОП с обеих сторон и в квадратной мышце поясницы справа. Хроническая сенсорная дистальная аксональная диабетическая полинейропатия. Сахарный диабет 2-го типа. Метаболический синдром.

Таким образом, болевой синдром у пациента носил смешанный характер, включавший ноцицептивный и нейропатический компоненты. С целью купирования нейропатической составляющей боли пациенту был рекомендован прием антиконвульсантов, препарата альфа-липоевой кислоты (АЛП) Тиолепта® (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Выбор препарата АЛП отечественного производства был обоснован сочетанием доказанной эффективности [14], многолетнего опыта применения и приемлемых фармакоэкономических показателей. Препарат Тиолепта® применялся в виде внутривенных инфузий в суточной дозировке 600 мг в течение 14 дней, после чего пациент продолжил прием таблетированной формы препарата в той же дозировке 1 раз в сутки за 30 минут до еды утром, общим курсом 2 мес. Для воздействия на ноцицептивный компонент боли были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксант. Дополнительно в лечении использовался комбинированный препарат витаминов группы В, который в качестве ко-анальгетика воздействовал на оба компонента болевого синдрома, а также способствовал ремиелинизации и улучшению проведения импульса по поврежденным тканям корешка и периферических нервов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Ф., 65 лет, работающий пенсионер, был направлен на консультацию врачом общей практики, к которому мужчина обратился с жалобами на онемение кистей и стоп, возникающее по ночам и, в меньшей степени, в дневное время после долгого пребывания в относительно неподвижном положении (например, во время работы за компьютером или на рыбалке). После разминки онемение в руках проходило, а в ногах становилось значительно меньше, но полностью не исчезало. Указанные неприятные ощущения впервые появились в стопах 7–8 лет назад, в последние 3 года присоединилась та же симптоматика и в кистях. В последние 1–1,5 года указанные симптомы усилились. Кроме описанных жалоб пациент отмечал постоянное онемение в дистальном отделе правой голени по передней поверхности и в тыле правой стопы. Также была затруднена ходьба по неровной поверхности из-за «неуверенной опоры» на правую стопу и невозможности тыльного сгибания/разгибания правой стопы. Эти изменения у пациента наблюдались на протяжении 14 лет. Их появлению предшествовал эпизод острой радикулопатии корешка L_5 справа, закончившийся оперативным лечением – ламинэктомией на уровне межпозвонковых дисков (МПД) L_{IV}–L_V, целесообразность которого была продиктована длительным малоэффективным консервативным лечением (по данным выписки из истории болезни, представленной пациентом). Мужчина страдает сахарным диабетом 2-го типа более 15 лет. Несмотря на прием рекомендованных гипогликемических препаратов, на фоне частых нарушений диеты у пациента отмечался подъем уровня глюкозы в крови. Также пациент наблюдался у кардиолога по поводу гипертонической болезни II–III ст. и атеросклероза.

При физикальном исследовании пациента были получены следующие результаты: мужчина правильного телосложения со значительным превышением массы тела (ИМТ = 40,2); отмечались бледность и гипотермия кожных покровов дистальных отделов голеней и стоп. Пульсация на тыльной артерии стопы была сохранна с обеих сторон. Присутствовал гиперкератоз подошвенной поверхности стоп и трофические изменения ногтевых пластин. При исследовании мышечной силы определялся умеренный парез (3 балла) в разгибателях правой стопы и большого пальца. Отмечались нарушения чувствительности в форме гипестезии по наружной поверхности голени и внутренней поверхности стопы справа на фоне умеренной гипестезии в дистальных отделах верхних и нижних конечностей по типу «носков» и «перчаток». Проприорефлексы с верхних и нижних конечностей снижены, симметричные. Анализ полученной информации и результатов клинического исследования позволил предположить у пациента наличие сочетанной невральной патологии в форме диабетической полинейропатии и резидуальной радикулопатии L_5 справа.

Для уточнения диагноза пациент был направлен на ЭМГ верхних и нижних конечностей. В результате проведенного исследования было выявлено грубое вовлечение аксонов, формирующих малоберцовый нерв справа, с амплитудой М-ответа (1,8 мВ) при стимуляции в дистальной точке. Наблюдалось негрубое снижение амплитуды двигательного ответа при стимуляции всех исследованных нервов: снижение амплитуды М-ответа не превышало 8–10% в руках и 20% в ногах. Наряду с этим отмечалось увеличение времени дистальной латентности до 3,5 мс по срединному и локтевому нервам, и до 4,8–6,0 мс по малоберцовому и большеберцовому нервам с обеих сторон. Было зарегистрировано нарушение проведения по моторным волокнам в виде замедления скорости распространения возбуждения (СРВ) при исследования малоберцового нерва справа (34 м/с) и большеберцовых нервов справа и слева (36 и 38 м/с соответственно). В результате исследования сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей были выявлены признаки значительного вовлечения аксонов в виде снижения амплитуды сенсорного ответа с обеих сторон (в нижних конечностях грубее); ответ с поверхностного малоберцового нерва справа зарегистрировать не удалось.

Нейрофизиологическое исследование подтвердило сочетание у пациента двух видов невральной патологии различного генеза, в связи с чем был поставлен следующий клинический диагноз: Хроническая дистальная симметричная сенсорно-моторно-вегетативная диабетическая полинейропатия верхних и нижних конечностей. Резидуальная радикулопатия L_5 справа в форме умеренного пареза разгибателей стопы и I пальца у пациента с ламинэктомией на уровне МПД L_{IV}–L_V в анамнезе. Гипертоническая болезнь II–III ст. Атеросклероз. Метаболический синдром.

Поскольку на момент обращения у пациента отсутствовал болевой синдром, антиконвульсанты и НПВП назначены не были. Преобладание в клинической картине чувствительных и двигательных нарушений определило главной целью медикаментозной терапии стимуляцию процессов ремиелинизации. С этой целью был назначен препарат АЛК Тиолепта® в дозировке 600 мг 1 раз в сутки за 30 мин до еды утром в сочетании с комплексным препаратом витаминов группы В. Курс приема препарата Тиолепта® составил 3 мес., комплексного препарата витаминов группы В – 1 мес. Пациенту была разъяснена важность поддержания адекватного уровня глюкозы в крови, что предполагало регулярный прием гипогликемического препарата, соблюдение низкоуглеводной диеты и периодическое наблюдение у эндокринолога. Соматическое состояние пациента и имеющаяся коморбидная патология обусловили включение в рекомендации необходимость снижения массы тела, консультации кардиолога и врача ЛФК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина нейропатий складывается из таких компонентов, как болевой синдром, чувствительные, двигательные, рефлекторные и функциональные нарушения. Соответственно, клинические проявления при различных нозологиях могут существенно различаться, что обусловлено генезом основного заболевания, локализацией поражения, длительностью течения и стадией заболевания, а также присутствием коморбидной патологии. Наличие у больного нескольких нозологий, каждая из которых имеет индивидуальные проявления нейропатии, определяет тактику лечения пациента.

Для лечения НБ используются препараты с доказанной эффективностью и безопасностью: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные анальгетики, препараты для местного обезболивания, ботулинический токсин типа А [15–25].

При лечении диабетической полинейропатии (ДПН) используются препараты АЛК [26–29]. АЛК участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислоты в качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов, уменьшая оксидативный стресс. Также снижает концентрацию глюкозы в крови и способствует преодолению инсулинорезистентности. АЛК нормализует метаболизм и сосудистое обеспечение нервных волокон, стимулирует синтез фактора роста нервов [27, 30]. Применение АЛК в лечении пациентов с ДПН способствует уменьшению негативной и позитивной нейропатической симптоматики, что подтверждается нейрофизиологическими исследованиями [14, 28, 29, 31–34].

Из многообразия препаратов АЛК, представленных на фармацевтическом рынке, для лечения обоих пациентов был выбран препарат отечественного производства Тиолепта®. 1-му пациенту первые 2 недели проводилась терапия инфузионной формой препарата (концентрат для приготовления раствора для инфузий в дозе 30 мг/мл в ампулах по 10 мл) в дозировке 600 мкг/сут в виде внутривенных вливаний. Последующее лечение пациента осуществлялось таблетированной формой препарата Тиолепта® в той же суточной дозировке. Общая продолжительность курса лечения составила 2 мес.

Различие в схемах применения препарата было продиктовано индивидуальными особенностями клинической симптоматики пациентов, имеющейся на момент обращения за медицинской помощью. У 1-го пациента преобладала клиническая картина острой компрессионной радикулопатии, что повлияло на решение проведения стартовой терапии препаратом Тиолепта® в парентеральной форме для достижения более быстрого терапевтического эффекта. Целесообразность назначения АЛК при лечении боли, ассоциированной с компрессионной радикулопатией, была показана в некоторых исследованиях [14, 35, 36].

Ведущим симптомом у 2-го пациента было хроническое нарушение чувствительности в дистальных отделах верхних и нижних конечностей легкой степени выраженности при отсутствии болевого синдрома. Это позволило применить препарат Тиолепта® в рекомендованной дозировке в таблетках, но более длительным курсом.

В обоих рассмотренных случаях при лечении пациентов использовался комплексный подход с учетом степени выраженности клинических проявлений, стадии заболевания и коморбидности, что позволило достичь регресса неврологической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оба представленных клинических случая иллюстрируют сочетанное течение нескольких видов невральной патологии, каждый из них имеет различную природу и клинические проявления. Разнообразие жалоб, предъявляемых пациентом, которые не укладываются в четкую клиническую картину одного заболевания, должно служить поводом для продолжения диагностического поиска. Этому способствует тщательный сбор жалоб и анамнеза с обязательным выяснением времени появления каждой жалобы, их последовательности и сочетания. Ведущим инструментом в постановке предварительного диагноза по-прежнему остается физикальное исследование, которое должно проводиться в полном объеме по рекомендованному алгоритму [11]. В случае предполагаемой нейропатической природы болевого синдрома для дифференциальной диагностики с СМБ применяются специальные тесты. Проведение нейрофизиологических исследований способствует уточнению уровня поражения невральных структур, а в ряде случаев – и пониманию генеза заболевания. Анализ информации, полученной в результате проведения клинических и параклинических методов исследования, позволяет соотнести жалобы с повреждением конкретных анатомических структур. Это

дает возможность выделить имеющиеся у пациента отдельные нозологии, что помогает в постановке правильного диагноза и назначении адекватной терапии.

Анализ приведенных клинических случаев позволяет сделать следующие выводы:

1. Применение препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты в лечении пациентов с сочетанным течением диабетической полинейропатии и радикулопатии является патогенетически обоснованным.

2. Выбор лекарственных форм для парентерального и перорального приема препарата Тиолепта® и длительность курса лечения определяются клинической картиной заболевания.

3. Комплексный индивидуальный подход к выстраиванию тактики терапии повышает эффективность лечения.

Поступила / Received 26.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2021
Принята в печать / Accepted 16.01.2022

Список литературы / References

1. van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., Smith B.H., Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014;155(4):654–662. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013.
2. Давыдов О.С., Кукушкин М.Л. Фенотипы невропатической боли. *Патогенез.* 2018;16(3):151–153. https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.03.151-153.
Davydov O.S., Kukushkin M.L. Phenotypes of neuropathic pain. *Patogenez (Pathogenesis).* 2018;16(3):151–153. (In Russ.) https://doi.org/10.25557/2310-435.2018.03.151-153.
3. Jensen T.S., Baron R., Haanpää M., Kalso E., Loeser J.D., Rice A.S.C., Treede R.-D. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204–2205. https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017.
4. Schaefer C., Mann R., Sadosky A., Daniel S., Parsons B., Nieshoff E. et al. Burden of illness associated with peripheral and central neuropathic pain among adults seeking treatment in the United States: a patient-centered evaluation. *Pain Med.* 2014;15(12):2105–2119. https://doi.org/10.1111/pme.12502.
5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Амелин А.В., Алексеев В.В. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли (EPIC Study). Лечение невропатической боли. *Consilium Medicum. Неврология (Прил.).* 2008;(2):64–70. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2008/nevro2008_pril/nevro2009_2_pril/rezultaty-rossiyskogo-epidemiologicheskogo-issledovaniya-rasprostranennosti-nevropaticheskoy-boli-ep/.
Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Davydov O.S., Danilov A.B., Amelin A.V., Alekseev V.V. et al. The results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the population of outpatients who referred to a neurologist. *Consilium Medicum. Neurology (Suppl.).* 2008;(2):64–70. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2008/nevro2008_pril/nevro2009_2_pril/rezultaty-rossiyskogo-epidemiologicheskogo-issledovaniya-rasprostranennosti-nevropaticheskoy-boli-ep/.
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли.* 2012;(3–4):10–14. Режим доступа: https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/36%2012.pdf.
7. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Syrovegin A.V. The results of open multicentral study "Meridian" for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Russian Journal of Pain.* 2012;(3–4):10–14. (In Russ.) Available at: https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/36%2012.pdf.
8. Bennett M.I., Attal N., Backonja M.M., Baron R., Bouhassira D., Freynhagen R. et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* 2007;127(3):199–203. https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.10.034.
9. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN_4). *Pain.* 2005;114(1–2):29–36. https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010.
10. Jiang M.-S., Yuan Y., Gu Z.-X., Zhuang S.-L. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):9–14. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306038.
11. Haanpää M., Attal N., Backonja M., Baron R., Bennett M., Bouhassira D. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011;152(1):14–27. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031.
12. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;(4):5–37. https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025.
Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Abuzarova G.R., Amelin A.V. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018;(4):5–37. (In Russ.) https://doi.org/10.25731/ RASP. 2018. 04.025.
13. Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):807–819. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
14. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A.H., Yarnitsky D. et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17002. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2.
15. Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А., Кочетов А.Г. Эффективность тиолепты при диабетической полинейропатии (по данным исследования ЭТИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;(5):36–40. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/downloads/ru/031997-7298201357.
Strokov I.A., Fokina A.S., Golovacheva V.A., Kochetov A.G. Efficacy of thiolepta in diabetic polyneuropathy: results of the study ETIKA. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;(5):36–40. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-S-S-Korsakova/2013/5/downloads/ru/031997-7298201357.
16. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
17. Moore R.A., Derry S., Aldington D., Cole P., Wiffen P.J. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD008242. https://doi.org/10.1002/14651858.cd008242.pub3.
18. Gallagher H.C., Gallagher R.M., Butler M., Buggy D.J., Henman M.C. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD011091. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011091.pub2.
19. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007115. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub2.
20. Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F., Rice A.S., Tölle T.R., Phillips T., Moore R.A. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007938. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub4.
21. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., Aldington D., Cole P., Rice A.S.C. et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD010567. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010567.pub2.
22. Derry S., Rice A.S., Cole P., Tan T., Moore R.A. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD007393. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007393.pub4.
23. van Nooten F., Treur M., Pantiri K., Stoker M., Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017;39(4):787–803.e18. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.02.010.
24. Duehmke R.M., Derry S., Wiffen P.J., Bell R.F., Aldington D., Moore R.A. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD003726. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub4.
25. Cooper T.E., Chen J., Wiffen P.J., Derry S., Carr D.B., Aldington D. et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD011669. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011669.pub2
26. Gaskell H., Moore R.A., Derry S., Stannard C. Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD012329. https://doi.org/10.1002/14651858.cd012329.
27. Строков И.А., Оганов В.В. Патогенез, диагностика и патогенетическая терапия диабетической полиневропатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):99–106. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-99-106.
Strokov I.A., Oganov V.V. Pathogenesis, evaluation and pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2021;13(3):99–106. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-99-106.
28. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(18):2721–2731. https://doi.org/10.1517/14656566.2014.972935.
29. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J.G. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279. https://doi.org/10.1155/2012/456279.
30. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114–121. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
31. Dy S.M., Bennett W.L., Sharma R., Zhang A., Waldfogel J.M., Nesbit S.A. et al. *Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/.

32. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J.M., Vinik A.I., Freeman R. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054–2060. https://doi.org/10.2337/dc11-0503.
33. Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике. *Медицинский совет*. 2016;(17):28–33. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-28-33.
Strokov I.A., Phokina A.S. α-Lipoic acid as the main pharmacological drug for in- and outpatient treatment of diabetic polyneuropathy. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(17):28–33. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-28-33.
34. Воробьева О.В. Альфа-липоевая кислота – спектр клинического применения. *Медицинский алфавит*. 2012;3(15):71–77. Режим доступа: https://medi.ru/info/3593/.
Vorobeva O.V. Alpha-lipoic acid – the spectrum of clinical use. *Medical Alphabet*. 2012;3(15):71–77. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/3593/.
35. Шавловская О.А. Эффективность тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты в терапии диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(12):8–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_tioktovoy_alfalipoevoy_kisloty_v_terapii_diabeticheskoy_polineyropatii_.html.
Shavlovskaya O.A. Efficacy of thioctic (alpha-lipoic) acid in treatment of diabetic polyneuropathy. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(12):8–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_tioktovoy_alfalipoevoy_kisloty_v_terapii_diabeticheskoy_polineyropatii_.html.
36. Ranieri M., Sciuscio M., Cortese A.M., Santamato A., Teo L.D., Ianieri G. et al. The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(3 Suppl):45–50. https://doi.org/10.1177/03946320090220S309.
37. Logan A.C., Wong C. Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. *Altern Med Rev*. 2001;6(5):450–459. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703165/.

Информация об авторах:

Девликамова Фарида Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; fdevlikamova@mail.ru

Максимов Юрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; yuri_maximov@mail.ru

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Information about the authors:

Farida I. Devlikamova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; fdevlikamova@mail.ru

Yuriy N. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; yuri_maximov@mail.ru

Dina Kh. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru