

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 22 / 2021



Neurology
& Psychiatry

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (3)



- Инсульт: лечение и реабилитация
- Нейрофизиология, фармакология боли
- Проблемы ангионеврологии
- Нейродегенеративные заболевания:
 - болезнь Паркинсона,
 - болезнь Альцгеймера,
 - рассеянный склероз
- Сомнология
- Головная боль и вегетативные расстройства
- Эпилепсия: диагностика и лечение
- Психиатрические расстройства
- Вопросы наркологии
- Нервно-мышечные болезни
- Дисфункциональные неврологические расстройства
- Нейрохирургия

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

XII

M O S C O W

8-10 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2021

M O S K V A

managepain.ru

XII Междисциплинарный Международный Конгресс

MANAGE PAIN 8-10 НОЯБРЯ 2021





Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Александр Сергеевич Ермолов
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»
Светлана Владиславовна Фомина,
medalfavit@inbox.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам, «Почта
России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 15.09.2021.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Нарушение обоняния при болезни Альцгеймера
*Е. С. Струментова, С. В. Лобзин, В. Ю. Лобзин, И. В. Чистова,
А. А. Зуев, М. Р. о. Ализаде, А. А. Зырянова*
- 12 Особенности реагирования на стресс пожилых мужчин и женщин с хронической
ишемией головного мозга
Т. А. Слюсарь, Ю. В. Абраменко, С. С. Рубина, Р. В. Майоров, И. Н. Слюсарь
- 18 Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств,
ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID-19) с учетом фактора коморбидности
М. В. Путилина, Н. В. Теплова, О. С. Герасимова
- 25 Трудности и пути их преодоления при подборе терапии болевых синдромов
у больных сахарным диабетом
К. А. Махинов, П. Р. Камчатнов
- 31 Расширение возможностей купирования приступа мигрени: эффективность
и безопасность золмитриптана и мнение пациентов
Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова, А. В. Бердникова
- 37 Оценка влияния внимания и отсроченного воспроизведения на качество жизни
у пациентов с цереброваскулярной болезнью на фоне приема различных доз
холекальциферола
Е. М. Первова, Г. И. Шварцман, Е. В. Ерашева
- 42 Современные представления об организации центральной нервной системы:
коннектом человека и нейронные сети
И. В. Дамулин, А. А. Струченко
- 48 Оценка тромбоцитарных показателей при церебральном инсульте у пациентов
с ВИЧ-инфекцией
Д. О. Тарасов, И. А. Лебедев, С. Н. Суплютов, О. А. Нестерова, Г. О. Терсенов, Т. Э. Вербах
- 51 Опыт совместного ведения больного хореей Гентингтона специалистами
неврологического и стоматологического профиля с применением тетрабеназина
М. Г. Соколова, В. А. Шавуров, Г. И. Шварцман, Д. А. Питоленко, Н. С. Сотников
- 55 Формирование и обсуждение прогноза заболевания в неврологической практике.
Вопросы коммуникации с неврологическим пациентом
Е. В. Бриль, А. В. Хасина, Ф. А. Аббасов, О. С. Зимнякова, Н. В. Федорова
- 62 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пер-
ечень научных рецензируемых изданий, реко-
мендуемых Высшей аттестационной комиссией
Минобрнауки России для опубликования основных
научных результатов диссертаций на соискание
ученой степени кандидата и доктора наук по спе-
циальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);

- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала
в международном научном сообществе и рас-
ширением его индексирования в наукометриче-
ских базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat,
Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для ци-
тирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Ба-
тюкина С. В., Эбзеева Е. Ю., Шаталова Н. А. Лекарствен-
ные средства, прием которых ассоциирован с развити-
ем лекарственно-индуцированной (медикаментозной)
депрессии. Медицинский алфавит. 2020 (11): 36-45.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov

Corr. Member of RAS,
Doctor of Medical Sciences., Prof.

Neurology and Psychiatry Medicine' Project Manager

Svetlana Fomina,
medalfavit@inbox.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 September 2021.
© 2021 Medical Alphabet

Contents

7 Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease

*E. S. Strumentova, S. V. Lobzin, V. Yu. Lobzin, I. V. Chistova,
A. A. Zuev, M. R. o. Alizade, A. A. Zyryanova*

12 Features of responding to stress of elderly patients with chronic brain ischemia

T. A. Slyusar, Yu. V. Abramenko, S. S. Rubina, R. V. Mayorov, I. N. Slyusar

18 Differentiated approach to treatment of cognitive disorders associated with SARS-CoV-2 (COVID-19), taking into account comorbidity factor

M. V. Putilina, N. V. Teplova, O. S. Gerasimova

25 Difficulties and ways to overcome them in selection of therapy for pain syndromes in patients with diabetes mellitus

K. A. Makhinov, P. R. Kamchatnov

31 Expanding the possibilities of migraine attack relief: efficacy and safety of zolmitriptan and patient reports

N. V. Latysheva, E. G. Filatova, A. V. Berdnikova

37 Assessment of influence of attention and delayed reproduction on quality of life in patients with cerebrovascular disease on background of taking various doses of cholecalciferol

E. M. Pervova, G. I. Shvartsman, E. V. Erasheva

42 Contemporary concept about organization of central nervous system: human connectome and neural networks

I. V. Damulin, A. A. Strutzenko

48 Evaluation of platelet parameters in cerebral stroke in patients with HIV infection

D. O. Tarasov, I. A. Lebedev, S. N. Suplotov, O. A. Nesterova, G. O. Tersenov, T. E. Werbach

52 Experience of joint management of patient with Huntington's chorea by neurological and dental specialists with use of tetrabenazine

M. G. Sokolova, V. A. Shavurov, G. I. Shvartsman, D. A. Pitolenko, N. S. Sotnikov

55 Estimation and discussion of prognosis in neurologic practice. Communication issues with patient with neurological disease

E. V. Bril, A. V. Khasina, F. A. Abbasov, O. S. Zimnyakova, N. V. Fedorova

62 Subscription

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);

- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Batyukina C. V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical alphabet*. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой неотложной и общей хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Неврология и психиатрия»

Научный редактор

Голубев Валерий Леонидович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Барин Алексей Николаевич (Москва), к.м.н., доцент НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Воробьева Ольга Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Данилов Алексей Борисович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Дамулин Игорь Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Дюкова Галина Михайловна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Журавлева Марина Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Захаров Владимир Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Иванов Михаил Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Камчатнов Павел Рудольфович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Козловский Владимир Леонидович (Санкт-Петербург), д.м.н. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Костенко Елена Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», г.н.с. ГАУЗ «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ Москвы»

Лобзин Сергей Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; член Всемирной федерации неврологов, вице-президент Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга, действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств

Мазо Галина Эльвна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева»; гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

Наприенко Маргарита Валентиновна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Путлина Марина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Семенова Наталия Владимировна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева»

Скоромец Александр Анисимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Филатова Елена Глебовна (Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шавловская Ольга Александровна (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии НТП биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., DM Sci, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board

Science Editor

Golubev V.L., DM Sci, professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Barinov A.N., PhD Med, associate prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Vorobieva O.N., DM Sci, prof. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Danilov A.B., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Damulin I.V., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dyukova G.M., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zakharov V.V., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Ivanov M.V., DM Sci, prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Kamchatnov P.R., DM Sci, prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Kozlovsky V.L., DM Sci, prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Kostenko E.V., DM Sci, prof. of Pirogov Russian National Research Medical University; chief researcher in Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Moscow, Russia

Lobzin S.V., DM Sci, prof. of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, member of the World Federation of Neurologists, vice president of the Association of Neurologists of St. Petersburg, full member (academician) of the Petrovskaya Academy of Sciences and Arts, Saint Petersburg, Russia

Mazo G.E., DM Sci, chief researcher in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Makarov I.V., DM Sci, prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute; chief freelance child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the North-West Federal District, chairman of the Child Psychiatry Section of the Russian Society of Psychiatrists, Saint Petersburg, Russia

Naprienko M.V., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Putilina M.V., DM Sci, prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Semyonova N.V., DM Sci, chief researcher in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, Russia

Skoromets A.A., DM Sci, prof., RAS acad., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

Toroptsova N.V., DM Sci, head of Osteoporosis Laboratory of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Filatova E.G., DM Sci, prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Shavlovskaya O.A., DM Sci, freelance researcher in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Нарушение обоняния при болезни Альцгеймера

Е. С. Струментова¹, С. В. Лобзин¹, В. Ю. Лобзин^{1,2,3}, И. В. Чистова¹,
А. А. Зуев¹, М. Р. о. Ализаде¹, А. А. Зырянова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

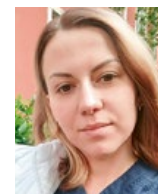
³ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием, приводящим к деменции. Нарушение обоняния выявляется на доклиническом этапе развития данного заболевания, что важно для раннего назначения терапии. В процесс идентификации запаха вовлечены обонятельная и орбитофронтальная кора, медиобазальные структуры височной доли, включая энторинальную кору и гиппокамп, что делает его крайне чувствительным к нейродегенерации, в особенности альцгеймерского типа. У пациентов из группы риска развития БА (например, носителей генотипа АПОЕ4), пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями также присутствует обонятельная дисфункция, усиливающаяся при прогрессировании когнитивного дефицита. В данной обзорной статье представлены предполагаемые механизмы развития гипосмии у пациентов с болезнью Альцгеймера, основные методы ее изучения, такие как обонятельные тесты, обонятельные вызванные потенциалы, МРТ и функциональная МРТ, а также данные популяционных исследований последних лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, гипосмия, обоняние, когнитивные нарушения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Е. С. Струментова



С. В. Лобзин



В. Ю. Лобзин



И. В. Чистова



А. А. Зуев



М. Р. о. Ализаде



А. А. Зырянова

Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease

E. S. Strumentova¹, S. V. Lobzin², V. Yu. Lobzin^{1,2,3}, I. V. Chistova¹,
A. A. Zuev¹, M. R. o. Alizade¹, A. A. Zyryanova¹

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

²Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

³Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease that causes dementia. Olfactory dysfunction is detected at preclinical stage of this disease, this is important for the early appointment of therapy. The smell identification process involves the olfactory and orbitofrontal cortex, mediobasal structures of the temporal region, including the entorhinal cortex and hippocampus, which makes it extremely sensitive to neurodegeneration, especially of the Alzheimer's type. In patients at risk of developing AD (for example, carriers of the APOE4 genotype), patients with mild cognitive impairment and subjective cognitive decline also have olfactory dysfunction, which increases with the progression of cognitive deficit. This article presents the proposed mechanisms of hyposmia development in patients with Alzheimer's disease, the main methods of its study, such as olfactory tests, evoked olfactory potential, MRI and functional MRI, as well as data from population studies of recent years.

KEY WORDS: Alzheimer disease, hyposmia, olfaction, cognitive impairment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – это инвалидирующее нейродегенеративное заболевание, от которого во всем мире страдают 46,8 миллиона человек [1], при этом ожидается, что число заболевших достигнет 115,4 миллиона к 2050 году [2]. Хотя болезнь Альцгеймера в более чем в 95 % случаев идиопатическая [3], появляется все больше данных о генетической предрасположенности населения (риск 60–80 %) [4]. Например, при мутации гена апополипротеина Е (АПОЕ) риск возникновения болезни Альцгеймера составляет более 50 % для гомозиготных носителей АПОЕ4, 20–30 % – для гетерозигот АПОЕ3 и АПОЕ4 [5]. Клинический диагноз основывается на когнитивном дефиците, достигающем степени деменции, в частности нару-

шении эпизодической памяти. Патологически это является следствием дисбаланса продукции и клиренса амилоида-β (Аβ) из внеклеточного пространства мозга с образованием бляшек, который впоследствии может индуцировать агрегацию таубелка с образованием тау-нейрофибриллярных клубков (НФК) [6]. Известно, что фрагменты тау-белка могут мигрировать транснейронально, таким образом осуществляя инвазию прежде интактных отделов головного мозга. Нейровизуализационные и ликворологические исследования являются высокоперспективными в оказании помощи при вероятном или предполагаемом клиническом диагнозе, однако они высокочувствительны, могут включать радиационное облучение и часто являются инвазивными. Поиск возможных дополнительных предикторов

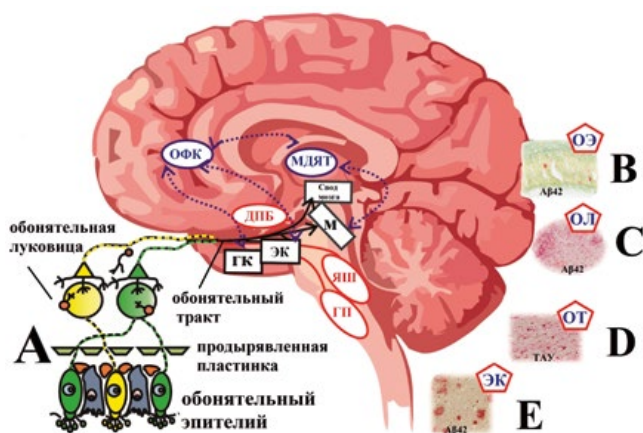


Рисунок 1. Схематическое представление связей обонятельного анализатора и основные гистологические признаки БА. А – периферический обонятельный эпителий (ОЭ), в который встроены обонятельные сенсорные нейроны (ОСН), аксоны которых образуют обонятельный нерв (ОН), вступающий в клубочки обонятельной луковицы (ОЛ), где устанавливаются синаптические связи с митральными клетками. Аксоны митральных клеток, образующие обонятельный тракт, проецируются своими моносинаптическими окончаниями на структуры первичной обонятельной коры (грушевидная кора [ГК], энторинальная кора [ЭК], миндалина [МТ]) (черный цвет). Обонятельная кора соединена реципрокными связями (пунктирные синие линии с двумя стрелками) со структурами второго порядка (синие) медиальным дорсальным ядром таламуса (МДЯТ) и орбитофронтальной корой (ОФК); диагональная полоска Брока (ДПБ), голубое пятно (ГП) и ядра таламуса (ЯТ) также посылают свои кортикофугальные проекции в обонятельную луковицу (красные). В – агрегаты Аβ42 в обонятельном нейронном эпителии. С – бета-амилоидные бляшки в гломерулярной области. Д – НФК-проекции обонятельного тракта. Е – Аβ42-положительные бляшки в энторинальной коре (на основе P. Bathini et al. (2019), <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100956>).

заболевания, предназначенных для раннего выявления лиц с высоким риском деменции, особенно на доклинической стадии, активно ведется в настоящее время, среди них особое место занимает оценка функций.

Впервые гипосмию у пациентов с болезнью Альцгеймера описал Уолдтон еще в 1974 году [7], и до настоящего времени данная теория активно изучается. Посмертные исследования свидетельствуют о том, что патологические маркеры, особенно НФК, возникают до появления клинической симптоматики в зонах мозга, участвующих в работе обонятельного анализатора (энторинальной и трансэнторинальной областях, переднем обонятельном ядре и обонятельной луковице) [8, 9]. Предполагается, что распространение патологических белков происходит в направлении от голубого пятна к обонятельной луковице и (транс-) энторинальной коре, а затем – на остальную часть височной коры и далее диффузно [10]. Наличие тау-пептида и Аβ также выявлено на периферии в обонятельном эпителии пациентов с болезнью Альцгеймера [11] (рис. 1). В недавнем времени было продемонстрировано, что обонятельная дисфункция в присутствии одного или нескольких аллелей E4 гена связана с высоким риском снижения когнитивных функций [12], что подтверждается на экспериментальных моделях [13].

Механизмы развития нарушения обоняния у пациентов с болезнью Альцгеймера

В процесс идентификации запаха (ИЗ) вовлечена обонятельная и орбитофронтальная кора, медиобазальные структуры височной доли (МБК), включая энторинальную кору и гиппокамп, что делает его особенно чувствительным

к нейродегенерации, особенно альцгеймеровского типа. Сообщается, что обработка задач, объединяющих название запаха с памятью о нем, осуществляется в левом полушарии, объем левого гиппокампа связан как с задачами вербальной памяти, так и распознаванием запахов [14]. Ранние изменения в структурах МБК, особенно в энторинальной области, могут нарушать связи между гиппокампом и грушевидной корой, которые необходимы для формирования обонятельной памяти [15]. Действительно, малый объем гиппокампа и сниженная толщина энторинальной коры связаны с плохой идентификацией запаха у здоровых пожилых людей [16]. Снижение объема левого гиппокампа коррелирует с низкой обонятельной памятью и у пациентов с БА [14]. Таким образом, структурные измерения объема и толщины МБК отражаются на характеристиках идентификации запаха. Дополнительные функциональные нейровизуализационные исследования, которые направлены на сети, участвующие в идентификации запахов и обонятельную память, необходимы для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе снижения обонятельной памяти при продромальной БА.

Существует теория, что повышенная активация мозга (гиперактивация) во время сложных когнитивных задач связана с отложением Аβ [17]. Ожидается, что людям с риском развития БА и гипосмией будет требоваться больше усилий для обработки обонятельной информации. Это приведет к гиперактивации в обонятельной и когнитивной областях. Гиперактивация вызовет дегенеративные изменения, которые на протяжении жизни приведут к уменьшению толщины энторинальной коры и объема гиппокампа. Со временем в результате атрофии производительность задач по распознаванию и запоминанию запахов будет снижаться еще больше.

Обонятельная система связывает внешнюю среду с центральной нервной системой и постоянно подвергается воздействию различных патогенов, таких как вирусы и бактерии. Считается, что ряд патогенов способны напрямую инфицировать клетки обонятельного эпителия, получая прямой доступ к центральной нервной системе (ЦНС) [18]. Поэтому другая теория связывает возникновение центральной гипосмии у пациентов с болезнью Альцгеймера с трансназальным проникновением патогенов в ЦНС. Известно, что ряд нейротропных вирусов, включая вирусы герпеса, Борна, бешенства, вирус гриппа А и вирус парагриппа, могут проникать в ЦНС трансназально [19]. В ответ на инфицирование возникает иммунный ответ с активацией микроглии и астроцитов, усилением отложения Аβ в обонятельной коре и регионах, связанных с ней. Острая воспалительная реакция в головном мозге, вызванная активированными глияльными клетками, приводит к восстановлению поврежденной области мозга, но хроническая воспалительная реакция, которая обычно носит слабый характер и сохраняется во времени, приводит к ответу, поддерживающему нейродеструктивные процессы. Более того, хроническое воспаление нарушает механизм элиминации аномальных белков из стареющего мозга, что приводит к тау-ассоциированным нарушениям целостности и транспорта аксонов, накоплению белка-предшественника амилоида (БПА), образованию парных спиральных филаментов и синаптической дисфункции. Все эти события предшествуют выраженной нейродегенерации и приводят к снижению когнитивных функций с развитием деменции [20].

Развитие гипосмии при нейродегенеративных заболеваниях чаще связывают с патологией, происходящей в центральном обонятельном пути [21]. Однако патология в периферической обонятельной системе тоже вносит вклад в связанную с БА обонятельную дисфункцию. В частности, обонятельный эпителий (ОЭ) обладает уникальными механизмами обработки белка – предшественника амилоида (БПА), хотя точные механизмы остаются неясными. ОЭ имеет необычную экспрессию секретаз, по сравнению с ЦНС, и отчетливо повышенную экспрессию пресенилина 1 и 2 в патологических условиях, γ -секретаз мутации которых также связывают с повышением риска развития БА [22]. В серии исследований, проведенных в недавнем времени в Южной Корее, было продемонстрировано наличие специфического олигомерного А β (А β -56 и А β О) в ОЭ трансгенных мышей с БА на разных стадиях прогрессирования [23] и описана нерегулируемая олигомеризация А β в назальном секрете у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа [24]. Позднее впервые было идентифицировано, что экспрессия А β -56 резко повышается в периферической обонятельной системе на ранних стадиях деменции с последующим увеличением экспрессии А β О на более поздних стадиях. В этом же исследовании установлено, что снижение когнитивных функций у пациентов с легкой формой БА и высокими уровнями А β -56 в назальном секрете достигло умеренной стадии в течение 3 лет [25].

Популяционные исследования

В недавнем прошлом несколько групп исследователей из разных стран описали взаимосвязь между нарушенной идентификацией запаха и биомаркерами БА, а также проверили прогностическую способность данного метода. М.Е. Lafaille-Magnan *et al.* (2017), наблюдая за здоровыми людьми с высоким риском развития БА, описали связь снижения обоняния с низким когнитивным баллом и старшим возрастом, а также нарушенной идентификации запахов с повышенным соотношением общего и фосфорилированного тау-белка в цереброспинальной жидкости к А β -42 [26]. При этом риск развития УКН увеличивается на 50% у пациентов с легким снижением идентификации запаха на исходном уровне [27], которое возникает раньше нарушения других видов памяти и лучше предсказывает прогрессирование УКН до деменции [28]. Q. Wang *et al.* (2020) обнаружили нарушение обоняния уже при легких когнитивных нарушениях и его параллельное с ухудшением памяти прогрессирование до развития деменции. [29]. В крупном эпидемиологическом наблюдении с участием 1884 когнитивно сохранных людей пожилого возраста у пациентов с гипосмией появились когнитивные нарушения через 5 лет, данная связь была более выраженной, чем со снижением слуха или зрения [30]. Недавний обзор обонятельных и других сенсорных нарушений в качестве биомаркеров БА показал, что обонятельные тесты позволяют достоверно дифференцировать пациентов с болезнью Альцгеймера, пациентов с УКН, риском развития БА, а также когнитивно сохранных людей [31]. Два метаанализа, сравнивающих относительную величину эффекта ряда существующих обонятельных тестов, выявили устойчивые средние величины для ИЗ как для БА ($d = 2,05$) [32], так и для УКН ($d = -0,86$) [33], однако они ограничены небольшим количеством исследований, в которых использовались другие

параметры обоняния, кроме идентификации запаха. Таким образом, большое количество накопленных данных демонстрирует, что нарушение идентификации запахов позволяет прогнозировать развитие УКН и деменции альцгеймеровского типа уже на ранних этапах развития заболевания.

Методы исследования обоняния у пациентов с когнитивными нарушениями

Обонятельные тесты

Предложено несколько обонятельных тестов для изучения функции обоняния и ее поддающихся количественной оценке параметров, таких как порог, дискриминация, идентификация и память. Тест порога запаха измеряет самую низкую концентрацию стимула, которую можно различить. Современные обонятельные тесты оценивают порог обнаружения, который представляет собой самую низкую концентрацию запаха, обнаруживаемую, но не распознающуюся [34]. Тест дискриминации запаха оценивает способность различать запахи и требует, чтобы субъект решил, являются ли два стимула похожими или разными, не требуя идентификации. Тест ИЗ оценивает способность субъекта идентифицировать запах на надпороговом уровне. Идентификационный тест с множественным выбором является наиболее чувствительной и специфической процедурой для оценки идентификации. В этом типе теста субъект идентифицирует стимул из списка названий запахов [34, 35]. Для оценки памяти запаха субъект должен узнать аромат и выбрать тот же из набора альтернативных вариантов после периода задержки 10, 30 или 60 секунд. Доступно несколько пороговых тестов, таких как пороговый тест запаха (R L. Doty, 2000), пороговый тест запаха палочек Sniffin' и ольфактометр T&T [36, 37]. В настоящее время наиболее широко используемыми идентификационными тестами являются скрининговые тесты, такие как краткий тест на определение запаха и скрининговый тест Sniffin' Sticks, и полные тесты, например тест идентификации Пенсильванского университета и расширенный тест Sniffin' Sticks (CCT). Основными преимуществами тестовых систем для изучения обоняния, с точки зрения разработки маркеров БА, являются относительно невысокая стоимость исследования, неинвазивность, короткое время проведения исследования и возможность неоднократного обследования без риска для пациента. Недостатком же является субъективность метода, особенно если учесть наличие когнитивных нарушений у обследуемой группы. Также рекомендуется полная оценка респираторной функции с помощью эндоскопии полости носа и риноманометрии. После обследования могут быть назначены дальнейшие диагностические исследования, такие как цитология, КТ или МРТ носа и придаточных пазух, для проверки недостаточной вентиляции при наличии заболеваний носа или околоносовых пазух, которые делают обонятельный тест менее надежным за счет значительного снижения его специфичности и чувствительности.

Обонятельные вызванные потенциалы

Активность мозга в ответ на обонятельную стимуляцию можно оценить с поверхности кожи головы с помощью ЭЭГ путем обнаружения вызванного потенциала (ВП) – показателя, который очень чувствителен к времени реакции мозга

на стимул. Для точного представления стимулов с короткой контролируемой продолжительностью без соматосенсорных артефактов необходимы ольфактометры. Обонятельные ВП (ОВП), зарегистрированные в ответ на стимуляцию одорантом, продемонстрировали чувствительность к тонким изменениям обоняния, связанным со старением, БА и носительством АПОЕ [38, 39]. Латентный период ответа мозга, количественно оцениваемый с помощью ОВП, существенно удлиняется у пациентов с БА [38]. Заметно увеличенная разница латентности в ОВП, по сравнению со слуховыми ВП, отражает уязвимость обонятельной системы для БА. Более того, у носителей гено-типа АПОЕ4 обнаруживают увеличенные латентные периоды и дифференциальное топографическое распределение ОВП [40].

MPT и функциональная MPT

При болезни Альцгеймера атрофические изменения гиппокампа и парагиппокампальной извилины, оцениваемые при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), напрямую связывают со снижением баллов не только когнитивных, но и сенсорных тестов [41]. Несмотря на небольшую выборку пациентов, в конце 2020 года была опубликована статья М. Al-Otaibi *et al.*, описывающая большее снижение объема левосторонней обонятельной коры, по результатам МРТ, у пациентов с БА [42]. Также ранее сообщалось об атрофии обонятельной луковицы [43], которая была связана с атрофией медиальной височной доли [44]. В недавнем наблюдении за пациентами с альцгеймеровской патологией и гипосмией или без нее обнаружено общее снижение обонятельного порога, дискриминации и идентификации у пациентов с нарушенным обонянием. Также отмечено значительное нарушение вербальной памяти и зрительно-пространственных способностей, а по результатам МРТ – более низкие объемы гиппокампа и миндалины, выраженное уменьшение толщины кортикального слоя [45]. На сегодня выполнение функциональной МРТ (фМРТ) обонятельной области у пациентов с БА и УКН или лиц, предрасположенных к БА, становится все более доступным. Это позволяет накапливать знания о том, какие области головного мозга ответственны за выполнение обонятельных тестов и как изменяется их активность у пациентов с когнитивным дефицитом. Так, первичная обонятельная кора, миндалина и островок демонстрируют пониженную активацию у пациентов с БА по сравнению со здоровыми людьми при пассивном вдыхании и обнаружении одоранта [46]. Грушевидная и энторинальная кора проявляют измененную активность у пациентов с БА по сравнению с контрольными группами при дискриминации и оценке качества обонятельного стимула [47]. Сниженная активация и уменьшение объемов первичной обонятельной коры также описаны у пациентов на стадии УКН [46, 48]. Функциональная связь между медиальной височной и лобной областями существенно изменяется у асимптомных носителей аллеля E4 гена АПОЕ при выполнении тестов распознавания запаха [49]. Таким образом, функциональная МРТ наглядно демонстрирует снижение способности выполнения обонятельных задач у данных пациентов. Особый интерес представляют дальнейшие исследования реакции мозга на задачи, для выполнения которых необходима активация обонятельной памяти.

Заключение

Эпидемия болезни Альцгеймера представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения и имеет серьезные экономические последствия для человека и общества. Только в США расходы на лечение, уход и упущенный доход составляют более 200 миллиардов долларов в год. БА разрушает память и познавательные способности и оставляет пациентов неспособными заботиться о себе. Несмотря на интенсивные усилия по разработке эффективных фармакологических препаратов, БА в настоящее время неизлечима. Определение лиц, подверженных риску БА, прогнозирование начала и прогрессирования заболевания, а также оценка эффективности вмешательств будут иметь решающее значение, если лечение будет применяться до развития существенного неврологического дефицита. Сенсорные нарушения могут служить ранними индикаторами заболевания. На сегодняшний день оценка обоняния является наиболее перспективным среди всех сенсорных биомаркеров БА. В ходе проведения обонятельных тестов выявляется снижение обнаружения, идентификации запаха и его запоминания у пациентов с болезнью Альцгеймера и групп риска, лиц с УКН и когнитивно сохранных людей с повышенной амилоидной нагрузкой. Ограничения исследования обоняния, особенно идентификации запаха, для пациентов с деменцией связаны с самим когнитивным дефицитом и неспособностью пациентов к выполнению ряда задач, а также необходимостью дифференциальной диагностики с другими состояниями, при которых гипосмия является одним из симптомов болезни. Например, болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви, атрофического ринита и других. Чувствительность и специфичность используемых в настоящее время тестов идентификации запахов отрицательно повлияла на их включение в клиническую практику и испытания препаратов. И все же, при комплексном обследовании пациентов с применением обонятельных вызванных потенциалов и нейровизуализационных методов, данная методика способна помочь достоверно дифференцировать от общей популяции группу риска, пациентов с УКН и БА. В дополнение к идентификации запахов, относительная чувствительность и специфичность других методик исследования обоняния, в частности тестов, направленных на выявление нарушения эпизодического и отдаленного запоминания запаха, являются крайне перспективными.

Список литературы / References

1. Alzheimer's Disease International. Dementia Statistics. ADI <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics> (2017).
2. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734.
3. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15056.
4. Dourlen P, Kilinc D, Malmanche N, Chapuis J, Lambert JC. The new genetic landscape of Alzheimer's disease: from amyloid cascade to genetically driven synaptic failure hypothesis? *Acta Neuropathol*; 2019.
5. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Bullido MJ, Engelborghs S, De Deyn P, Berr C, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry*. 2011; 16: 903–7.
6. Thal DR, Walter J, Saido TC, Fandrich M. Neuropathology and biochemistry of Aβeta and its aggregates in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2015; 129: 167–82.
7. Waldton, S. Clinical observations of impaired cranial nerve function in senile dementia. *Acta Psychiatr. Scand.* 50, 539–547 (1974). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1974.tb09714.x>
8. Saiz-Sanchez D, Ubeda-Bañon I, de la Rosa-Prieto C, Argandoña-Palacios L, García-Muñozguren S, Insausti R, Martínez-Marcos A. Somatostatin, tau, and beta-amyloid within the anterior olfactory nucleus in Alzheimer disease. *Exp Neurol*. 2010 Jun; 223 (2): 347–50. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.06.010. Epub 2009 Jun 25. PMID: 19559700.
9. Saiz-Sanchez D, De la Rosa-Prieto C, Ubeda-Bañon I, Martínez-Marcos A. Interneurons, tau and amyloid-beta in the piriform cortex in Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*. 2015; 220: 2011–25.
10. Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol*. 2015; 10: 291–319.

11. Arnold SE, Lee EB, Moberg PJ, Stutzbach L, Kazi H, Han LY, Lee VM, Trojanowski JQ. Olfactory epithelium amyloid-beta and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2010; 67: 462–9.
12. Olofsson J.K., Larsson M., Roa C. et al. Interaction Between Odor Identification Deficit and APOE4 Predicts 6-Year Cognitive Decline in Elderly Individuals. *Behav Genet* 50, 3–13 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10519-019-09980-9>.
13. Zhang J, Hao C, Jiang J, Feng Y, Chen X, Zheng Y, Liu J, Zhang Z, Long C, Yang L. The mechanisms underlying olfactory deficits in apolipoprotein E-deficient mice: focus on olfactory epithelium and olfactory bulb. *Neurobiol Aging*. 2018 Feb; 62: 20–33. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.036. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29107844.
14. Murphy C., Jernigan T.L. & Fennema-Notestine C. Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: a structural MRI study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 9, 459–471 (2003).
15. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997 Jul-Aug; 18 (4): 351–7. DOI: 10.1016/s0197-4580(97)00056-0. PMID: 9330961.
16. Growdon ME, Schultz AP, Dagley AS, Amariglio RE, Hedden T, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA, Albers MW, Marshall GA. Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. *Neurology*. 2015 May 26; 84 (21): 2153–60. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001614. Epub 2015 May 1. PMID: 25934852; PMCID: PMC4451046.
17. Mormino EC, Brandel MG, Madison CM, Marks S, Baker SL, Jagust WJ. Aβ Deposition in aging is associated with increases in brain activation during successful memory encoding. *Cereb Cortex*. 2012 Aug; 22 (8): 1813–23. DOI: 10.1093/cercor/bhr255. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21945849; PMCID: PMC3388896.
18. Mori I, Goshima F, Ito H, Koide N, Yoshida T, Yokochi T, Kimura Y, Nishiyama Y. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology*. 2005 Mar 30; 334 (1): 51–8. DOI: 10.1016/j.virol.2005.01.023. PMID: 15749122.
19. Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J. Neurovirol*. 2005 Apr; 11 (2): 129–37. DOI: 10.1080/135028050922793. PMID: 16036791.
20. Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Fariás GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci*. 2014 Apr 22; 8: 112. DOI: 10.3389/fncel.2014.00112. PMID: 24795567; PMCID: PMC4001039.
21. Kuo YM, Li Z, Jiao Y, Gaborit N, Pani AK, Orrison BM, Bruneau BG, Giasson BI, Smeeyne RJ, Gershon MD, Nussbaum RL. Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson disease-associated alpha-synuclein gene mutations precede central nervous system changes. *Hum Mol Genet*. 2010 May 1; 19 (9): 1633–50. DOI: 10.1093/hmg/ddq038. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20106867; PMCID: PMC2850613.
22. Toda T, Noda Y, Ito G, Maeda M, Shimizu T. Presenilin-2 mutation causes early amyloid accumulation and memory impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 617974. DOI: 10.1155/2011/617974. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21234330; PMCID: PMC3018.
23. Yoo SJ, Lee JH, Kim SY, Son G, Kim JY, Cho B, Yu SW, Chang KA, Suh YH, Moon C. Differential spatial expression of peripheral olfactory neuron-derived BACE1 induces olfactory impairment by region-specific accumulation of β-amyloid oligomer. *Cell Death Dis*. 2017 Aug 10; 8 (8): e2977. DOI: 10.1038/cddis.2017.349. PMID: 28796251; PMCID: PMC5596540.662.
24. Kim Y.H. et al. Amyloid beta in nasal secretions may be a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 9, 4966. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41429-1> (2019).
25. Yoo SJ, Son G, Bae J, Kim SY, Yoo YK, Park D, Baek SY, Chang KA, Suh YH, Lee YB, Hwang KS, Kim Y. Moon C. Longitudinal profiling of oligomeric Aβ in human nasal discharge reflecting cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2020 Jul 8; 10 (1): 11234. DOI: 10.1038/s41598-020-68148-2. PMID: 32641719; PMCID: PMC7343787.
26. Lafaille-Magnan ME, Poirier J, Etienne P, Tremblay-Mercier J, Frenette J, Rosa-Neto P, Brettefren JCS, PREVENT-AD Research Group. Odor identification as a biomarker of pre-clinical AD in older adults at risk. *Neurology*. 2017 Jul 25; 89 (4): 327–335. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004159. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28659431; PMCID: PMC5574678.
27. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jul; 64 (7): 802–8. DOI: 10.1001/archpsyc.64.7.802. PMID: 17606814.
28. Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Doty RL, Stern Y, Zahodne LB, Louis ED, Mayeux R. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*. 2015 Jan 13; 84 (2): 182–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001132. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25471394; PMCID: PMC4336090.
29. Wang Q, Chen B, Zhong X, Zhou H, Zhang M, Mai N, Wu Z, Huang X, Haehner A, Chen X, Auber LA, Peng Q, Hummel T, Ning Y. Olfactory Dysfunction Is Already Present with Subjective Cognitive Decline and Deepens with Disease Severity in the Alzheimer's Disease Spectrum. *J Alzheimers Dis*. 2021; 79 (2): 585–595. DOI: 10.3233/JAD-201168. PMID: 33361601.
30. Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto AA, Carlsson CM, Klein BE, Klein R, Tweed TS. Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Oct; 64 (10): 1981–1987. DOI: 10.1111/jgs.14308. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27611845; PMCID: PMC5073029.
31. McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC, Hagler DJ Jr, Holland D, Karow DS, Pung CJ, Brewer JB, Dale AM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment. *Radiology*. 2009 Apr; 251 (1): 195–205. DOI: 10.1148/radiol.2511080924. Epub 2009 Feb 6. PMID: 19201945; PMCID: PMC2663582.
32. Rahayel S., Frasnelli J., & Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav. Brain Res*. 231, 60–74 (2012).
33. Roalf D.R. et al. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 226–232 (2017).
34. Kobal G., Klimke L., Wolfensberger M., Gudziol H., Temmel A., Owen C.M., Seeber H., Pauli E., Hummel T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, Vol. 257, No.4, pp. 205–211.
35. Simmen D., Briner HR., & Hess K. (1999). Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdiskette. *Laryngohinotologie*, Vol.78, No. 3, (march), pp.125–130.
36. Hummel T., Sekinger B., Wolf SR, Pauli E, Kobal G. "Sniffin' sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997 Feb; 22 (1): 39–52. DOI: 10.1093/chemse/22.1.39. PMID: 9056084.
37. Toyota B., Kitamura T. & Takagi SF. (1978). Olfactory disorders- Olfactometry and therapy. Tokyo: Igaku-Shoin, 1978.
38. Morgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Sep; 8 (6): 753–63. DOI: 10.1017/s1355617702860039. PMID: 12240739.
39. Morgan CD, Murphy C. Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behav Brain Funct*. 2012 Jul 31; 8: 37. DOI: 10.1186/1744-9081-8-37. PMID: 22849610; PMCID: PMC3542023.
40. Murphy C, Solomon ES, Haase L, Wang M, Morgan CD. Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon4- individuals. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Jul; 1170: 647–57. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04486.x. PMID: 19686207; PMCID: PMC4575288.
41. Kjelvik G, Saltvedt I, White LR, et al. The brain structural and cognitive basis of odor identification deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2014; 14: 168.
42. Majed Al-Otaibi, Melissa Lessard-Beaudoin, Christian-Alexandre Castellano, Denis Gris, Stephen C. Cannane and Rona K. Graham, "Volumetric MRI Demonstrates Atrophy of the Olfactory Cortex in AD", *Current Alzheimer Research* (2020) 17: 904. <https://doi.org/10.2174/1567205017666201215120909>
43. Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schonknecht P, Essig M, Schröder J. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease – a MRI study. *Neurobiol Aging*. 2009; 30: 838–41.
44. Thomann PA, Dos Santos V, Seidl U, Toro P, Essig M, Schröder J. MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009; 17 (1): 213–21. DOI: 10.3233/JAD-2009-1036. PMID: 19494444.
45. Lian TH, Zhu WL, Li SW, Liu YO, Guo P, Zuo LJ, Hu Y, Yu SY, Li LX, Jin Z, Yu QJ, Wang RD, Zhang W. Clinical, Structural, and Neuropathological Features of Olfactory Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2019; 70 (2): 413–423. DOI: 10.3233/JAD-181217. PMID: 31177212.
46. Vasavada MM, Martinez B, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, Yang QX. Central Olfactory Dysfunction in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Functional MRI Study. *J Alzheimers Dis*. 2017; 59 (1): 359–368. DOI: 10.3233/JAD-170310. PMID: 28671131.
47. Kjelvik G, Evensmoen HR, Hummel T, Engedal K, Selbæk G, Saltvedt I, Håberg AK. The Human Brain Representation of Odor Identification in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia of Mild Degree. *Front Neurol*. 2021 Jan 13; 11: 607566. DOI: 10.3389/fneur.2020.607566. PMID: 33519686; PMCID: PMC7838677.
48. Vasavada MM, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, Yang QX. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015; 45 (3): 947–58. DOI: 10.3233/JAD-141947. PMID: 25633674.
49. Haase L, Wang M, Green E, Murphy C. Functional connectivity during recognition memory in individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2013 Mar; 34 (3): 530–42. DOI: 10.1002/hbm.21451. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22102296; PMCID: PMC3566346.

Статья поступила / Received 15.08.21

Получена после рецензирования / Revised 25.08.21

Принята к публикации / Accepted 30.08.21

Сведения об авторах

Струментова Елена Сергеевна, аспирант кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹. E-mail: lenavmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2867-1223

Лобзин Сергей Владимирович, д.м.н., проф., зав. кафедрой и клиникой неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹. ORCID: 0000-0002-3272-7293

Лобзин Владимир Юрьевич, д.м.н., проф. кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹, профессор кафедры нервных болезней², с.н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы³. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Чистова Инга Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹. ORCID: 0000-0003-3307-0083

Зуев Андрей Александрович, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹. ORCID: 0000-0002-6163-5718

Ализаде Мехти Раиш оглы, врач-невролог клиники, ст. лаборант кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹

Зырянова Анна Александровна, ординатор кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Струментова Елена Сергеевна. E-mail: lenavmeda@mail.ru.

Для цитирования: Струментова Е. С., Лобзин С. В., Лобзин В. Ю., Чистова И. В., Зуев А. А., Ализаде М. Р. о., Зырянова А. А. Нарушение обоняния при болезни Альцгеймера. Медицинский алфавит. 2021; (22): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-7-11>

About authors

Strumentova Elena S., post-graduate student at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹. E-mail: lenavmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2867-1223

Lobzin Sergey V., DM Sci, professor, head of Dept and Clinic of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹. ORCID: 0000-0002-3272-7293

Lobzin Vladimir Yu., DM Sci, professor at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹, professor at Dept of Nervous Diseases², senior researcher at Dept of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System³. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Chistova Inga V., PhD Med, assistant at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹. ORCID: 0000-0003-3307-0083

Zuev Andrey A., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹. ORCID: 0000-0002-6163-5718

Alizade Mekhti R. o., neurologist of Clinic, senior laboratory assistant at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹

Zyryanova Anna A., resident of Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹

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

²Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

³Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Strumentova Elena S. E-mail: lenavmeda@mail.ru.

For citation: Strumentova E.S., Lobzin S.V., Lobzin V. Yu., Chistova I.V., Zuev A.A., Alizade M.R.o., Zyryanova A.A. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Medical alphabet*. 2021; (22): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-7-11>



Т. А. Слюсарь



Ю. В. Абраменко



С. С. Рубина



Р. В. Майоров



И. Н. Слюсарь

Особенности реагирования на стресс пожилых мужчин и женщин с хронической ишемией головного мозга

Т. А. Слюсарь, Ю. В. Абраменко, С. С. Рубина, Р. В. Майоров, И. Н. Слюсарь

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить особенности реагирования на стресс, стрессоустойчивость и адаптацию пожилых мужчин и женщин с хронической ишемией головного мозга (ХИМ), а также стресспротективное действие Мексидола.

Материалы и методы. Обследованы 124 пациента в возрасте 60–74 лет: 72 мужчины и 52 женщины (средний возраст соответственно $65,3 \pm 0,4$ и $64,7 \pm 0,7$ года) с ХИМ I–II стадии на фоне артериальной гипертензии и ее сочетания с атеросклерозом церебральных сосудов. Уровень психосоциального стресса определяли по шкале Холмса-Рея. Особенности реагирования пациентов на стресс изучали с помощью методик «Шкала психологического стресса PSM-25» и С. Розенцвейга. Стрессоустойчивость исследовали с применением теста самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона. Уровни тревожности определяли с помощью шкалы Ч. Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина, депрессии – опросника Бэка. Тип адаптационных реакций изучали в лейкоцитарной формуле крови по процентному соотношению лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов с учетом представленности других форменных элементов.

Результаты. Уровень стресса у пожилых женщин с ХИМ был выше, чем у мужчин. У мужчин выявлено преобладание интропунитивной направленности реакции на стресс и разрешающего типа реагирования, у женщин – экстрапунитивной направленности и самозащитного типа реагирования, что свидетельствовало о большей фрустрированности женщин. Уровень стрессоустойчивости у женщин был ниже, чем у мужчин, и коррелировал с более высокими показателями ситуативной тревожности. Неблагоприятные адаптационные реакции чаще регистрировались у женщин. Курс лечения Мексидолом пациентов пожилого возраста с ХИМ приводил к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов, тревожных расстройств, повышал стрессоустойчивость и адаптационные возможности организма, что подтверждалось увеличением количества лиц с благоприятными адаптационными реакциями. Показана высокая эффективность и безопасность последовательной терапии Мексидолом (инъекции, затем таблетированная форма Мексидол Форте 250).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая ишемия головного мозга, пол, стресс, стрессоустойчивость, эмоциональные нарушения, тревога, депрессия, Мексидол, адаптационные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of responding to stress of elderly patients with chronic brain ischemia

T. A. Slyusar, Yu. V. Abramenko, S. S. Rubina, R. V. Mayorov, I. N. Slyusar

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To study the peculiarities of responding to stress, the stress resistance and adaptation of older men and women with chronic brain ischemia, as well as the stressboard effect of Mexidol.

Material and methods. 124 patients aged 60–74 years old are surveyed: 72 men and 52 women (average age, respectively, 65.3 ± 0.4 and 64.7 ± 0.7 years) with Chronic Brain Ischemia I–II stage against the background of arterial hypertension and its combinations with atherosclerosis of cerebral vessels. The level of psychosocial stress was determined on the Holmes-Ray scale. Features of the response of patients to stress was studied using the methodology Scale of Psychological Stress PSM-25 and S. Rogenzweig. Stress resistance was investigated using S. Kuhlén's stress resistance self-resistant test and Villianson. The level of anxiety was determined using a scale of Ch. D. Spilberger and Yu. L. Khanin, depressed – backup questionnaire. The type of adaptation reactions was studied in the leukocyte blood formula on the percentage ratio of lymphocytes and segmented neutrophils, taking into account the representation of other formed elements.

Results. The level of stress in older women with Chronic Brain Ischemia was higher than in men. The predominance of the intrinsic orientation of the reaction to stress and resolving the type of response to men, and the extrapunitive or self-defense type among women, which may indicate the largeness of the latter. The level of stress resistance was lower in women than in men, which correlated with higher indicators of situational anxiety. Adverse adaptation reactions were more often registered in women than in men. The course of treatment with Mexidol of elderly patients with chemical leads to a decrease in the severity of subjective and objective symptoms, alarming disorders, increases the stress resistance and adaptive capabilities of the body, which is confirmed by an increase in the number of persons with favorable adaptation reactions. The high efficiency and safety of sequential therapy with Mexidol (injections, then the tableted form of Mexidol Forte 250) is shown.

KEY WORDS: chronic brain ischemia, sex, stress, stress resistance, emotional disorders, anxiety, depression, Mexidol, adaptation reactions.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) – комплекс прогрессирующих неврологических, нейропсихологических и (или) психопатологических расстройств, развивающихся вследствие нарастающей гипоперфузии

ткани мозга и (или) повторных эпизодов церебральной дисциркуляции [1]. Известно, что эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного ряда выявляются уже на ранних стадиях ХИМ и, наряду с двигательными и когнитивными расстройствами, приводят к снижению качества жизни

пациентов [2–5]. Хронический эмоциональный стресс, как многокомпонентный ответ организма на любые стрессорные события, способствует формированию и нарастанию тревожных, депрессивных и инсомнических расстройств при различных заболеваниях, в том числе и при ХИМ [6–8].

Всесторонняя оценка своеобразия клинической картины и течения различных заболеваний у мужчин и женщин дает возможность врачу совершенствовать раннюю диагностику и планировать дифференцированные подходы к лечению [9–12].

Антиоксиданты в настоящее время считаются одними из перспективных препаратов неспецифической терапии хронических цереброваскулярных заболеваний [13]. Среди антиоксидантов наибольшую эффективность показал оригинальный препарат нового поколения Мексидол® (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат).

Мексидол® – противоишемический препарат с мультимодальным механизмом действия, обладающий выраженным антиоксидантным, антигипоксическим и мембраностабилизирующим действиями. В условиях ишемии и гипоксии Мексидол® улучшает усвоение кислорода и усиливает аэробный гликолиз в мозговой ткани, подавляет свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран, повышает активность эндогенных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и церулоплазмينا, увеличивает концентрацию восстановленной формы глутатиона, предупреждает снижение активности глутатионзависимых ферментов, в результате чего уменьшает выраженность оксидантного стресса и оказывает антигипоксическое действие. Мексидол® оказывает положительное воздействие на церебральный метаболизм и нормализует микроциркуляцию за счет улучшения реологических свойств крови и снижения агрегации тромбоцитов [14–18]. Мексидол® влияет на различные типы стрессорных ситуаций, например при стрессе из-за новизны обстановки, при стрессе ожидания боли, в ситуациях рассогласования желаемого и действительного [19].

В настоящее время накоплен значительный опыт применения Мексидола в комплексной терапии хронической цереброваскулярной недостаточности [15–18, 20, 21].

Цель исследования

Изучить особенности реагирования на стресс, стрессоустойчивость и адаптацию пожилых мужчин и женщин с хронической ишемией головного мозга, а также применение препарата Мексидол® для коррекции выявленных расстройств.

Материалы и методы

Обследованы 124 пациента в возрасте 60–74 лет: 72 мужчины и 52 женщины (средний возраст соответственно $65,3 \pm 0,4$ и $64,7 \pm 0,7$ года) с ХИМ I–II стадии на фоне артериальной гипертензии и ее сочетания с атеросклерозом церебральных сосудов. Пациенты были сопоставимы по уровню образования и социальному статусу. Диагноз ХИМ устанавливали на основании принятых в России критериев [1, 2]. Диагноз у всех больных был подтвержден нейровизуализационными методами исследования (МРТ головного мозга). ХИМ I стадии диагностировали у 28,8% женщин и 18,7% мужчин, ХИМ II стадии – у 71,2% и 81,3% соответственно.

Критериями включения больных в исследование были: возраст от 60 до 74 лет; наличие ХИМ I–II стадии гипертензионного, атеросклеротического и смешанного генеза; информированное согласие на участие в исследовании; среднее или высшее образование.

Критерии исключения: энцефалопатия несосудистого генеза; тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические заболевания; деменция; перенесенные инсульты, черепно-мозговые травмы; инфекционные заболевания центральной нервной системы; применение в течение последних 6 месяцев терапии, способной исказить результаты обследования (анксиолитики, антидепрессанты).

Уровень психосоциального стресса (ПСС) у пациентов с ХИМ определяли по шкале Холмса–Рея [22]. Особенности реагирования пациентов на стресс изучали с помощью методик «Шкала психологического стресса PSM-25» [23] и С. Розенцвейга [24]. Стрессоустойчивость исследовали с помощью теста самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона [25]. Уровень тревожности определяли с помощью шкалы Ч. Д. Спилберга, Ю. Л. Ханина [26, 27], уровень депрессии – с помощью опросника Бэка [28].

Тип адаптационных реакций исследовали в лейкоцитарной формуле крови по процентному соотношению лимфоцитов (ЛФ) и сегментоядерных нейтрофилов (СН) с учетом представленности и других форменных элементов. При дифференцировке адаптационных реакций выделяли следующие с учетом принятых количественных критериев [29–32] – реакция тренировки (РТ): ЛФ – 21–27%, СН – 56–65%, ЛФ/СН – 0,3–0,5; реакция активации (РА): ЛФ – 28–40%, СН – 47–55%, ЛФ/СН – 0,5–0,7; «переактивация» (ПА): ЛФ – более 40%, СН – менее 47%, ЛФ/СН – более 0,7; хронический стресс (ХС): ЛФ – менее 20%, СН – более 65%, ЛФ/СН – менее 0,3. К благоприятным адаптационным реакциям относили РТ и РА, к неблагоприятным – ПА и ХС.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0 для Windows. При анализе материала рассчитывали средние величины (М) и их средние стандартные ошибки ($\pm m$). Использовали непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, χ^2 . Для сопоставления двух групп по частоте встречаемости определенного фактора применялся критерий Фишера (F). Взаимосвязь между количественными признаками выявлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно анализу полученных данных, средний уровень психосоциального стресса по шкале Холмса–Рея у женщин был достоверно выше, чем у мужчин как в I (соответственно $146,6 \pm 1,9$ и $130,0 \pm 3,5$ балла; $p < 0,05$), так и II стадии ХИМ ($133,8 \pm 1,8$ и $120,3 \pm 1,9$ балла; $p < 0,05$), что, вероятно, связано с различиями эмоционального ответа на заболевание и адаптации к нему мужчин и женщин. Уровень стресса по шкале PSM-25 у женщин был также достоверно выше, чем

у мужчин как в I (соответственно $128,6 \pm 2,9$ и $120,0 \pm 3,2$ балла), так и II стадии ХИМ ($125,8 \pm 1,9$ и $118,3 \pm 1,4$ балла) ($p < 0,05$).

Женщины выбирали стратегии адаптации (coping-стратегии) «с фиксацией на переживаниях и эмоциях», а мужчины – «с фиксацией на проблеме» [23]. Если мужчины предпринимали больше усилий, чтобы вернуться к работе и сделать это как можно раньше, то женщины испытывали в связи с болезнью нарастающий психический дистресс [33–35]. Такие ведущие стрессоры, как психосоциальные факторы, обусловленные трудностями переходного периода (выход на пенсию, снижение социального и экономического статуса), выявлялись чаще у мужчин (87,5% при 59,6% у женщин; $p < 0,01$), а ятрогенные факторы (болезнь членов семьи или близких друзей, обострение хронического заболевания) – чаще у женщин (75,0% при 50,0% у мужчин; $p < 0,05$). Полученные различия можно объяснить исходя из теории социальных ролей Эллис Игли [35]. Традиционной гендерной ролью женщины является роль хранительницы семейного очага, поэтому для нее наиболее значимо все то, что связано с семьей и может привести к нарушению ее ролевых обязанностей (в частности, обострение хронического заболевания). Традиционная гендерная роль мужчины – кормилец семьи, добытчик. Поэтому для него наиболее значимы психосоциальные факторы (например, выход на пенсию), которые мешают выполнению его ролевой функции. Однако в сложном современном обществе, когда возможно перераспределение социальных обязательств в семье, данное объяснение не всегда приемлемо.

По данным теста Розенцвейга, средние показатели коэффициента конформности (GCR) были достоверно ниже у женщин с ХИМ, чем у мужчин (соответственно $34,4 \pm 1,7\%$ и $40,7 \pm 2,7\%$; $p < 0,05$), что могло указывать на большую частоту конфликтов с окружающими людьми у женщин, их меньшую удовлетворенность своим социальным положением. При переходе I стадии ХИМ во II средние показатели GCR у лиц обоего пола статистически значимо уменьшались ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении социальной адаптации пациентов при прогрессировании заболевания.

Выявлено, что у женщин с ХИМ в ответах преобладала экстрапунитивная направленность реакции на стресс (88,5% при 66,7% у мужчин; $p < 0,05$), которая проявлялась в отрицании собственной вины и стремлении подключить к разрешению сложившейся ситуации других людей. У пациентов-мужчин чаще, чем у женщин, отмечалась интропунитивная направленность реакции на стресс (соответственно 22,2% и 5,8%; $p < 0,05$), когда наблюдалось стремление самостоятельно разрешить ситуацию.

Самозащитные типы реагирования на стресс (активность, направленная на защиту своего «я») преобладали среди женщин с ХИМ (44,2% при 22,4% у мужчин; $p < 0,05$), а разрешающие типы реагирования (фиксация на удовлетворении потребностей) – среди мужчин (58,3% при 36,5% у женщин; $p < 0,05$). Средние показатели препятственно-доминантного типа реакций были достоверно выше у женщин ($30,2 \pm 1,5\%$ при $23,6 \pm 1,1\%$ у мужчин; $p < 0,05$), что

могло свидетельствовать о большей впечатлительности, склонности к сопереживанию и сочувствию (эмпатии), а, следовательно, и большей фрустрированности женщин.

Стрессоустойчивость является интегральным показателем качества личности, которая характеризуется эмоциональной стабильностью, низким уровнем тревожности, высоким уровнем саморегуляции и психологической готовностью к стрессу. Существует взаимосвязь стрессоустойчивости и ряда психологических качеств. Лица, имеющие, согласно классификации Роттера, внутренний «локус» контроля за своей деятельностью – «интерналы» (уверенные в себе, надеющиеся на себя, не нуждающиеся во внешней поддержке), менее подвержены дистрессу в экстремальных условиях при социальном давлении, чем экстерналы с внешним «локусом» контроля (неуверенные в себе, нуждающиеся в поощрениях, болезненно реагирующие на порицания, полагающиеся на случай и судьбу) [23].

Показатели стрессоустойчивости в тесте самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона у мужчин с ХИМ составляли $122,8 \pm 1,9$ балла, у женщин – $116,3 \pm 1,4$ балла ($p < 0,05$).

Женщины с ХИМ отличались от мужчин более низкими показателями эмоциональной уравновешенности, но характеризовались более высокими уровнями возбуждения, напряжения и тревожности. У женщин с I стадией ХИМ выявлялись более высокие показатели как реактивной ($42,0 \pm 1,9$ балла), так и личностной ($45,2 \pm 1,8$ балла) тревожности по сравнению с мужчинами (соответственно $35,7 \pm 2,3$ и $37,6 \pm 1,6$ балла) ($p < 0,05$). Во II стадии заболевания показатели тревожности достоверно увеличивались как у женщин ($49,3 \pm 1,9$ и $53,8 \pm 1,6$ балла), так и у мужчин ($42,2 \pm 0,9$ и $46,3 \pm 1,1$ балла) ($p < 0,05$).

При анализе лейкограмм установлено, что у женщин и мужчин пожилого возраста с ХИМ I–II стадии преобладали благоприятные типы адаптационных реакций (соответственно у 67,3% и у 75,0%). Представленность реакции активации (РА) была выше, чем реакции тренировки (РТ) в обеих группах обследованных (у 51,9% женщин и 69,4% мужчин). Неблагоприятные адаптационные реакции (ПА и ХС) чаще регистрировались у женщин (32,7%), чем у мужчин (25,0%). Реакция ПА чаще выявлялась у женщин (17,3%), чем у мужчин (9,7%) ($p < 0,05$). Реакция ХС наблюдалась с одинаковой частотой в обеих группах обследованных (у 15,4% женщин и 15,3% мужчин). Сопоставление величины соотношения ЛФ/СН, характеризующего тип адаптационных реакций, с клиническими особенностями ХИМ выявило наиболее низкие значения этого показателя (характерные для хронического стресса) у больных с высоким уровнем тревоги ($r = -0,89$) и депрессии ($r = 0,78$) ($p < 0,05$).

Для коррекции выявленных расстройств применяли препарат Мексидол®. 60 пациентов были разделены на две группы. Пациенты основной группы – 30 человек (16 мужчин и 14 женщин, средний возраст $65,0 \pm 1,2$ года) получали Мексидол® по схеме: по 500 мг раз в сутки ежедневно внутривенно капельно в течение 14 дней с последующим переходом на таблетки Мексидол® Форте

Таблица 1
Динамика субъективных симптомов у пациентов основной и контрольной групп (баллы, $M \pm m$)

Субъективные симптомы	Основная группа (n = 30)			Контрольная группа (n = 30)		
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день
Головная боль	2,7 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,2*	2,5 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2
Головокружение	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,1 ± 0,1**	2,0 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2°
Неустойчивость при ходьбе	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,0 ± 0,1**	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1°
Шум в голове и ушах	1,9 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,9 ± 0,2**	1,8 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2°
Повышенная утомляемость	2,2 ± 0,2	1,6 ± 0,1*	1,0 ± 0,2**	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,5 ± 0,1°
Чувство внутреннего напряжения, тревоги	2,8 ± 0,1	2,1 ± 0,2*	1,2 ± 0,1**	2,9 ± 0,1	2,7 ± 0,1°	2,4 ± 0,2°
Пониженный фон настроения	2,6 ± 0,2	1,9 ± 0,2*	1,3 ± 0,2**	2,7 ± 0,2	2,5 ± 0,1°	2,3 ± 0,2°
Раздражительность	2,7 ± 0,2	2,0 ± 0,2*	1,3 ± 0,2**	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2°	2,4 ± 0,2°
Ухудшение памяти	2,8 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,0 ± 0,1**	2,8 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,1°
Нарушение сна	2,9 ± 0,1	2,5 ± 0,2	1,9 ± 0,2**	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,4 ± 0,1°

Примечание. Здесь и в последующих таблицах и рисунках: * – различия в группе по сравнению с исходными (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); ° – различия основной и контрольной групп (° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$).

Таблица 2
Динамика показателей стресса у пациентов основной и контрольной групп (баллы, $M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 30)			Контрольная группа (n = 30)		
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день
Уровень ПСС по шкале PSM-25	123,4 ± 9,1	118,4 ± 7,6	110,2 ± 5,4*	122,9 ± 9,0	120,3 ± 8,8	119,8 ± 7,5
Стрессоустойчивость	119,5 ± 7,4	120,8 ± 9,1	129,3 ± 7,8*	119,0 ± 8,2	120,5 ± 7,9	120,8 ± 5,9

250 по 750 мг в сутки (по 1 таблетке 250 мг 3 раза в день) в течение 2 месяцев. Также больным основной группы проводилась базисная терапия: антигипертензивная терапия (лизиноприл в дозе 5–20 мг в сутки), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг в сутки). Пациенты контрольной группы – 30 человек (18 мужчин и 12 женщин, средний возраст $64,3 \pm 1,1$ года) получали лишь вышеуказанную базисную терапию. Исключался прием других вазоактивных и ноотропных препаратов.

Обследование пациентов обеих групп проводилось до начала терапии (визит 1, включение), на 15-й (визит 2, промежуточный контроль) и 75-й день лечения (визит 3, завершающий). При всех трех визитах проводились опрос и комплексное клиничко-психологическое обследование пациентов, выяснялась переносимость препаратов, фиксировались побочные эффекты.

Динамику основных субъективных неврологических симптомов у пациентов с ХИМ оценивали по стандартизированной рейтинговой 5-балльной шкале: от 0 (нет нарушений) до 4 (грубые нарушения). Влияние препарата на эмоциональную сферу пациентов определяли по изменению показателей методик «Шкала психологического стресса PSM-25» и С. Розенцвейга, теста самооценки стрессоустойчивости С. Коухена и Г. Виллиансона, реактивной и личностной тревожности (шкала Спилберга), депрессии (опросник Бека). Общая клиническая эффективность Мексидола оценивалась на последнем визите (75-й день) по 9-ступенчатой шкале. Количественная оценка: 1 – выздоровление, 2 – выраженное улучшение, 3 – умеренное улучшение, 4 – минимальное улучшение, 5 – без

изменений, 6 – минимальное ухудшение, 7 – умеренное ухудшение, 8 – выраженное ухудшение, 9 – максимальное увеличение выраженности всех симптомов.

Все пациенты, включенные в исследование, закончили его. При анализе материалов проведенного исследования установлено, что Мексидол® положительно влияет на выраженность субъективных неврологических симптомов, отражающих наличие эмоциональных (раздражительность, чувство внутреннего напряжения и тревоги, пониженный фон настроения) нарушений (табл. 1). Выраженность субъективных симптомов статистически значимо снижалась к окончанию курса лечения ($p < 0,01$). Средний рейтинговый балл жалоб на раздражительность, чувство внутреннего напряжения и тревоги, пониженный фон настроения был достоверно меньше в основной группе по сравнению с контрольной на 15-й ($p < 0,05$), а остальных субъективных симптомов – на 75-й день исследования ($p < 0,05$ – $0,01$).

Отмечалась положительная динамика количественных показателей стресса у больных, получавших Мексидол®. Так, уровень стресса по шкале PSM-25 после курса лечения достоверно снижался, а уровень стрессоустойчивости – достоверно повышался (табл. 2).

По данным проведенного тестирования, зарегистрирован редуцирующий эффект Мексидола на эмоциональные расстройства у больных с ХИМ (табл. 3). У пациентов основной группы выявлено статистически значимое снижение уровня реактивной и личностной тревожности как на 15-й, так и 75-й день лечения, в том числе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ – $0,01$). Положительное влияние Мексидола на уровень депрессии у пациентов достигало достоверности к окончанию курса лечения ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3
Динамика уровней тревожности и депрессии у пациентов основной и контрольной групп (баллы, $M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 30)			Контрольная группа (n = 30)		
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день
Депрессия	15,5 ± 0,7	14,2 ± 0,5	11,4 ± 0,5**	15,4 ± 0,6	14,9 ± 0,7	14,7 ± 0,8°
Реактивная тревожность	49,2 ± 1,8	40,0 ± 1,8**	35,7 ± 2,3**	49,8 ± 1,9	48,1 ± 1,8°	44,9 ± 1,7°
Личностная тревожность	53,8 ± 1,5	42,3 ± 0,9**	37,6 ± 1,6**	52,1 ± 1,3	50,8 ± 1,4°	45,1 ± 1,3°

Таблица 4
Динамика показателей адаптационных реакций у пациентов основной и контрольной групп (абс.,%)

Адаптационные реакции	Основная группа (n = 30)			Контрольная группа (n = 30)		
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день
Благоприятные:	21/70,0	23/76,7	26/86,7*	22/73,3	22/73,3	23/76,7
– РТ	3/10,0	4/13,3	6/20,0*	3/10,0	4/13,3	5/16,7
– РА	18/60,0	19/63,4	20/66,7	19/63,3	18/60,0	18/60,0
Неблагоприятные:	9/30,0	7/23,3	4/13,3*	8/26,7	8/26,7	7/23,3
– ПА	4/13,3	4/13,3	3/10,0	3/10,0	4/13,3	4/13,3
– ХС	5/16,7	3/10,0	1/3,3*	5/16,7	4/13,3	3/10,0

При исследовании динамики показателей гомеостатических реакций крови у больных с ХИМ, получавших Мексидол®, наблюдалось формирование реакций, указывающих на повышение уровня адаптации организма: повышался удельный вес благоприятных адаптационных реакций: реакции активации и реакции тренировки. Неблагоприятные адаптационные реакции после курса лечения Мексидолом выявлялись достоверно реже (табл. 4).

Средний показатель общей клинической эффективности Мексидола в день завершения лечения составил $3,2 \pm 0,6$ балла, что соответствовало выраженному и умеренному улучшению. В ходе исследования Мексидол® продемонстрировал высокую безопасность: за весь период наблюдения каких-либо побочных явлений у больных не зафиксировано. Все пациенты лечение переносили удовлетворительно. Не отмечалось нежелательных взаимодействий с другими препаратами (гипотензивными и антиагрегантами) и клинически значимых изменений показателей артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела. Комплаентность к проводимой терапии у вошедших в исследование пациентов составила 100%.

Заключение

Уровень стресса у пожилых женщин с ХИМ выше, чем у мужчин. Выявлено преобладание интропунитивной направленности реакции на стресс и разрешающего типа реагирования среди мужчин, а экстрапунитивной направленности и самозащитного типа – среди женщин, что может свидетельствовать о большей их фрустрированности. Уровень стрессоустойчивости ниже у женщин, чем у мужчин, что коррелирует у них с более высокими показателями ситуативной тревожности. При прогрессировании заболевания у пациентов обоего пола наблюдается снижение социальной адаптации, повышение требовательности к окружающим. Выявленные гендерные особенности расширяют представления о психологических характеристиках пациентов с ХИМ разного пола и могут иметь значение для индивидуализации комплексного обследования и лечения больных с данной патологией.

Курс лечения Мексидолом у пациентов пожилого возраста с ХИМ приводит к уменьшению выраженности субъективных и объективных симптомов, тревожных расстройств, что подтверждается результатами клинических шкал и нейропсихологических тестов. Последовательная терапия с применением парентерального введения препарата Мексидол® 500 мг в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом), с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол® Форте 250 по 250 мг (1 таблетка) – 3 раза в день в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта), повышает адаптационные возможности организма, что подтверждается увеличением количества лиц с благоприятными адаптационными реакциями за счет наличия у препарата стресс-протективного действия.

Мексидол® – это противоишемический нейротропный препарат с доказанной эффективностью и безопасностью, препятствующий формированию хронического стресса, характерного для старших возрастных групп, что подтверждается достоверным снижением уровня реакции стресса у пожилых больных и увеличением благоприятных адаптационных реакций после курса лечения данным препаратом. Применение Мексидола в пожилом возрасте является фактором, который стимулирует неспецифическую адаптацию организма.

Полученные в результате исследования данные позволяют рассматривать Мексидол® как противоишемический препарат с мультимодальным механизмом действия с выраженным стресс-протективным действием и как препарат выбора для терапии хронических форм цереброваскулярных заболеваний, особенно у лиц пожилого возраста, вследствие высокой эффективности и безопасности длительного последовательного лечения Мексидолом.

Список литературы / References

1. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: методические рекомендации. М.: Медиа Сфера, 2005. 48 с. Damulin I. V. Dyscirculatory encephalopathy: pathogenesis, clinical picture, treatment: guidelines. M.: Media Sfera, 2005. 48 p. (In Russ.)

2. Левин О. С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. М. 2010.
Levin O.S. Diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. Method. benefit. M. 2010. (In Russ.)
3. Чуканова Е. И., Чуканова А. С. Хроническая ишемия мозга (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). Методические рекомендации. М. 2015.
Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic brain ischemia (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment). Methodical recommendation. M. 2015. (In Russ.)
4. Гусев Е. И., Чуканова Е. И., Чуканова А. С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М.: АСТ 345; 2018.
Gusev EI, Chukanova EI, Chukanova AS. Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment). M.: Act 345; 2018. (In Russ.)
5. Кадыков А. С., Манвелов Л. С., Шапаронова Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. Руководство для врачей. 3-е изд., пер. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
Kadykov AS, Manvelov LS, Shahparonova NI. Chronic vascular diseases of the brain encephalopathy. Guide for doctors. 3rd edition, revised and expanded. M.: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
6. Вознесенская Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий. Русский медицинский журнал. 2006; 14 (9): 694–697.
Voznesenskaya TG. Emotional stress and prevention of its consequences. Russian Medical Journal. 2006; 14 (9): 694–697. (In Russ.)
7. Дюкова Г. М. Депрессия у неврологических больных пожилого возраста: диагностика и лечение. Клиническая геронтология. 2008. № 3. С. 67–75.
Dyukova G. M. Depression in elderly neurological patients: diagnosis and treatment. Clinical Gerontology. 2008. No. 3. P. 67–75. (In Russ.)
8. Шумахер Г. И. и др. Депрессивные нарушения у больных дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадия. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: приложение «Инсульт». 2007. С. 371–372.
Schumacher G. I. et al. Depressive disorders in patients with stage I–II discirculatory encephalopathy. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry: application «Stroke». 2007. P. 371–372. (In Russ.)
9. Вейн А. М., Данилов А. Б. Гендерная проблема в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003. № 10. С. 4–14.
Vein A. M., Danilov A. B. Gender problem in neurology. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2003. No. 10. P. 4–14. (In Russ.)
10. Верткин А. Л. и др. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания. Русский медицинский журнал. Спецвыпуск. Болевой синдром. 2008: 17–20.
Verkin AL et al. Gender approaches to the treatment of cardiovascular pathology: a man in the center of attention. Russian Medical Journal. Special issue. Pain syndrome. 2008: 17–20. (In Russ.)
11. Калинин М. Н., Яковлев Н. А., Слюсарь Т. А. Хроническая ишемия головного мозга в пожилом возрасте (патогенетические и клинические аспекты). Тверь: РИЦ ТГМУ, 2016. 226 с.
Kalinkin M. N., Yakovlev N. A., Slyusar T. A. Chronic cerebral ischemia in old age (pathogenetic and clinical aspects). Tver: RITS TSMU, 2016. 226 p. (In Russ.)
12. Abramenko Y., Iakovlev N., Slyusar T. Comparative characteristics of cognitive disorders in stroke in men. Journal of Neurology. Vol. 260, Suppl. 1, June 2013. P. 214–215.
13. Воронина Т. А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2016; 7: 434–438.
Voronina TA Pioneer antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. Russian Medical Journal. 2016; 7: 434–438. (In Russ.)
14. Румянцев С. А., Кравчук А. А., Силина Е. В. Антиоксиданты в терапии цереброваскулярных заболеваний. Лечащий врач. 2006; 5: 42–47.
Rumyantseva SA., Kravchuk AA., Silina EV. Antioxidants in cerebrovascular disease therapy. Attending physician. 2006; 5: 42–47. (In Russ.)
15. Суслина З. А., Смирнова И. Н., Танашян М. М. и др. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. Лечение нервных болезней. 2002; 3: 28–33.
Suslin ZA., Smirnova IN., Tanashyan MM. et al. Mexidol with chronic forms of cerebrovascular diseases. Treatment of nerve diseases. 2002; 3: 28–33. (In Russ.)
16. Смирнова И. Н., Фёдорова Т. Н., Танашян М. М., Суслина З. А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 1: 33–36.
Smirnova IN., Fedorova TN., Tanashyan MM., Suslin ZA. Clinical efficacy and antioxidant activity of mexidol in chronic cerebrovascular diseases. Atmosphere. Nervous diseases. 2006; 1: 33–36. (In Russ.)
17. Чуканова Е. И., Чуканова А. С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019; 119 (9): 39–45.
- Chukanova EI., Chukanova AS. Efficiency and safety of drug Mexidol Forte 250 as part of successive therapy in patients with chronic brain ischemia. Magazine of neurology and psychiatry. S. S. Korsakov. 2019; 119 (9): 39–45. (In Russ.)
18. Дума С. Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. Терапевтический архив. 2013; 12: 100–105.
Duma SN. Possibilities of antioxidant therapy in asthenia and cognitive deficits in elderly patients with chronic brain ischemia. Therapeutic Archive. 2013; 12: 100–105. (In Russ.)
19. Воронина Т. А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 180 (6): 1–4.
Voronina TA Mexidol. Main neuropsychotropic effects and action mechanism. Pharmatek. 2009; 180 (6): 1–4. (In Russ.)
20. Дроздова Т. В., Фитьмова О. А., Фитьмова А. А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2012; 14: 97–103.
Drozдова TV, Filtmova OA, Filtmova AA. The Role of Mexidol in the treatment of moderate cognitive disorders in the framework of the manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency. Pharmateca. 2012; 14: 97–103.
21. Антипенко Е. А., Дерюгина А. В., Густов А. В. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016; 116 (4): 28–31.
Antipenko EA, Derugina AV, Gustov AV. The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im.S.S. Korsakova. 2016; 116 (4): 28–31. (In Russ.)
22. Holmes T. H., Rahe R. H. The Social Readjustment Rating Scale. J. of Psychosom Research. 1967. Vol. 11. P. 213–218.
23. Куприянов Р. В., Кузьмина Ю. М. Психодиагностика стресса. Казань. 2012: 212.
Kupriyanov RV., Kuzmin Yu M. Psychodiagnostic stress. Kazan. 2012: 212. (In Russ.)
24. Елисеев О. П. Практикум по психологии личности. СПб. 2000.
Eliseev O. P. Workshop on personality psychology. SPB, 2000. (In Russ.)
25. Щербатых Ю. В. Психология стресса. М., 2005.
Scherbatykh Yu. V. Psychology of stress. M., 2005. (In Russ.)
26. Spilberger C. D. et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, 1970. 38 p.
27. Белова А. Н. Шкалы, тесты, опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Антидор; 2004.
Belova AN. Scales, tests, questionnaires in neurology and neurosurgery. M.: Antidor; 2004. (In Russ.)
28. Beck A. T. et al. An inventory for measuring depression. Arch. Gen Psychiatr. 1961. Vol. 5. P. 561–571.
29. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов на Дону, 1977. 273 с.
Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Ukolova M. A. Adaptive reactions and body resistance. Rostov-on-Don, 1977. 273 p. (In Russ.)
30. Браженко Н. А., Браженко О. Н., Трофимов В. И. Адаптационные реакции организма и пути повышения эффективности лечения в современных условиях. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002. № 2. С. 49–53.
Brazhenko N. A., Brazhenko O. N., Trofimov V. I. Adaptive reactions of the body and ways to improve the effectiveness of treatment in modern conditions. New St. Petersburg Medical Bulletin. 2002. No. 2. P. 49–53. (In Russ.)
31. Антипенко Е. А., Трошин В. В., Дерюгина А. В. и др. Неспецифическая резистентность организма при хронической ишемии головного мозга. Медицинский альманах. 2011; 1 (14): 60–62.
Antipenko EA., Troshin VV., Dryugina AV. et al. Non-specific resistance of the body in chronic brain ischemia. Medical almanac. 2011; 1 (14): 60–62. (In Russ.)
32. Власова И. А. Реакции неспецифической адаптации и функциональное состояние организма пожилых людей. Сибирский медицинский журнал. 2012. № 6. С. 46–50.
Vlasova I. A. Reactions of adaptation and the functional condition of the organism of elderly persons. Sib. Med. J., 2012. No. 6. C. 46–50.
33. Китаев-Смык Д. А. Психология стресса. М., 1983.
Kitaev-Smyk DA. Psychology of stress. M., 1983. (In Russ.)
34. Гринберг Дж. Управление стрессом. СПб. 2002.
Greenberg J. Stress Management. St. Petersburg. 2002. (In Russ.)
35. Бендас Т. В. Гендерная психология. СПб.: Питер, 2006. 431 с.
Bendas T. V. Gender Psychology. SPB.: Peter. 2006. 431 p. (In Russ.)

Статья поступила / Received 30.08.21
Получена после рецензирования / Revised 04.09.21
Принята к публикации / Accepted 04.09.21

Сведения об авторах

Слюсарь Татьяна Александровна, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0002-4952-7669
Абраменко Юлия Вячеславовна, к.м.н., доцент. ORCID: 0000-0002-9753-2024
Рубина Светлана Сергеевна, к.м.н. ORCID: 0000-0003-3804-6998
Майоров Роман Владимирович, д.м.н., доцент. ORCID: 0000-0001-9496-5601
Слюсарь Ирина Николаевна, ассистент. ORCID: 0000-0003-4857-2182

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Автор для переписки: Слюсарь Татьяна Александровна. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

Для цитирования: Слюсарь Т. А., Абраменко Ю. В., Рубина С. С., Майоров Р. В., Слюсарь И. Н. Особенности реагирования на стресс пожилых мужчин и женщин с хронической ишемией головного мозга. Медицинский алфавит. 2021; (22): 12–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-12-17>

About authors

Slyusar Tatiana A., DM Sci, professor. ORCID: 0000-0002-4952-7669
Abramenko Yulia V., PhD Med, associate professor. ORCID: 0000-0002-9753-2024
Rubina Svetlana S., PhD Med. ORCID: 0000-0003-3804-6998
Mayorov Roman V., DM Sci, associate professor. ORCID: 0000-0001-9496-5601
Slyusar Irina N., assistant. ORCID: 0000-0003-4857-2182

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Slyusar Tatiana A. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

For citation: Slyusar T. A., Abramenko Yu. V., Rubina S. S., Mayorov R. V., Slyusar I. N. Features of responding to stress of elderly patients with chronic brain ischemia. Medical alphabet. 2021; (22): 12–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-12-17>



М. В. Путилина

Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств, ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID-19) с учетом фактора коморбидности



Н. В. Теплова

М. В. Путилина, Н. В. Теплова, О. С. Герасимова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



О. С. Герасимова

РЕЗЮМЕ

Распространенность когнитивных нарушений при COVID-19 от колеблется 59 до 65 %. Такая вариабельность может быть ассоциирована с возрастом и коморбидностью. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз – наиболее частые коморбидные состояния пациентов с COVID-19. Когорта пациентов с АГ и СД находится в возрасте 50 лет и выше, что позволяет предположить, что возраст является наиболее важной причиной различия клинической картины когнитивных нарушений. До настоящего времени отсутствуют клинические рекомендации по ведению пациентов с когнитивными нарушениями и COVID-19, что приводит к использованию различных препаратов, часто симптоматического действия, увеличивая риск полипрагмазии. Дифференцированный подход к терапии должен базироваться на правиле использования лекарственных средств, обладающих плейотропными эффектами и доказанной эффективностью, примером которых могут служить Дузофарм и Нимопин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, COVID-19, коморбидность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, когнитивные нарушения, Дузофарм, Нимопин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to treatment of cognitive disorders associated with SARS-CoV-2 (COVID-19), taking into account comorbidity factor

M. V. Putilina, N. V. Teplova, O. S. Gerasimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

The prevalence of cognitive impairment in COVID-19 ranges from 59 to 65 per cent. Such variability may be associated with age and comorbidity. Arterial hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis are the most common comorbid conditions in patients with COVID-19. The cohort of patients with hypertension and diabetes is aged 50 and over, which suggests that age is the most important reason for the difference in the clinical picture of cognitive impairment. To date, there are no clinical guidelines for the management of patients with cognitive impairment and COVID-19, which leads to the use of various drugs, often symptomatic, increasing the risk of polypharmacy. A differentiated approach to therapy should be based on the rule of using drugs with pleiotropic effects and proven efficacy, such as Duzofarm and Nimopin.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, comorbidity, cognitive impairment, arterial hypertension, diabetes mellitus, Duzopharm, Nimopin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Нейротропный вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) приводит к появлению временной или постоянной неврологической или психической дисфункции [1–3], так как активизирует процессы нейровоспаления и нейродегенерации, которые приводят к нейропсихиатрическим расстройствам, таким как депрессия, деменция. [4, 5]. При этом один и тот же тип вируса может действовать непредсказуемым образом у разных пациентов, поражая разные области мозга и вызывая различные симптомы или синдромы со стороны ЦНС [6, 7]. Процент пациентов с клинически значимыми когнитивными нарушениями (КН) по различным литературным источникам колеблется от 59 до 65 [4–6]. Опубликованный в этом году систематический обзор, включающий семь исследований, оценивает распространенность когнитивных нарушений, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, от 43,0 до 66,8 % [5]. Характерно, что страдают вербальное обучение, управляющие и исполни-

тельные функции, кратковременная память [6]. Коморбидные пациенты во время коронавирусной пандемии стали наиболее уязвимой группой, у которой риск неблагоприятных исходов особенно высок [7, 8], в связи с чем остро стоит проблема изучения дифференцированных терапевтических подходов с целью коррекции когнитивных нарушений.

Патогенетические корреляции нейровоспаления с когнитивными нарушениями у пациентов с COVID-19

SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС посредством нейрональной диссеминации, при которой вирус первоначально инфицирует периферические нейроны, а оттуда, используя аппарат клетки-хозяина, заражает нейроны ЦНС [9, 10, 11]. Спайк-гликопротеин CoV, с помощью которого SARS-CoV-2 связывается с клеточными мембранами, вызывает экспрессию

рецептора ACE2 в нейронах и эндотелиальных клетках, определяет нейроинвазивный потенциал вируса. Мишенями для вируса становятся клетки с CD4-рецепторами – макрофаги, нейроглия, эндотелий капилляров. После пересечения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) вирус может реплицироваться в микроглии и нейроны. Инфицированные микроглиальные клетки продуцируют низкомолекулярные пептиды, оказывающие токсическое действие на астроциты, что приводит к избыточному накоплению глутамата со снижением уровня рецепторов NMDA в экстрацеллюлярном пространстве. В этот период реализуется стереотипная неспецифическая перестройка метаболизма для поддержания гомеостаза, заключающаяся в уменьшении потребления кислорода клетками, замедлении интенсивности окислительного фосфорилирования, торможении биосинтеза метаболитов пластического обмена, активации свободнорадикальных процессов, что провоцирует вторичную гипоксию [11]. Эти процессы проходят на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, вазоспазма, усиления агрегации тромбоцитов и формирования внутрисосудистого стаза, нарушений микроциркуляции то есть дисфункции эндотелия [12–14]. Доказательством вовлечения в патологические процессы ренин-ангиотензинной системы (РАС) является колебание артериального давления у пациентов с COVID-19 [15, 16]. Вероятно, это связано с ролью эндогенного аденозина, его рецепторов и АТФ-зависимых К-каналов. Избыточная продукция арахидоновой кислоты, простагландинов E2, маркеров эндотелиальной дисфункции активирует процессы нейровоспаления и нейродегенерации [12]. Нейровоспаление при COVID-19 характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) IL-6, IL-1 β , TNF- α (фактора некроза опухоли), части внеклеточного матрикса и фибронектина [10, 13]. Провоспалительные цитокины, связываясь с рецепторами с нейронов, активируют транскрипционный фактор NF- κ B с повышенной экспрессией фосфолипаз и матриксных металлопротеаз [9]. IL-6 и TNF- α могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию [3, 10]. Активированные клетки высвобождают IL-1 β , рецепторы которого сконцентрированы в постсинаптических мембранах нейронов гиппокампа, что делает его особенно уязвимым к воздействию вируса, клинически приводя к развитию нарушений внимания и памяти [14–16]. В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 снижает активность мозгового нейротрофического фактора BDNF, опосредованную ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), возможно, действуя в качестве конкурентного антагониста ангиотензина-II через связывание белка спайк-ACE2 [17]. BDNF играет решающую роль в ослаблении активации микроглии и нейровоспаления, низкие уровни BDNF связаны с появлением или усугублением когнитивных нарушений в исследованиях как на людях, так и на животных [17, 18]. При этом большая часть популяций микроглии и астроцитов активирована из-за прямой стимуляции толл-подобных рецепторов. SARS-CoV-2, воздействуя на нейромедиаторный дисбаланс и нейротрансмиссию за счет уменьшения общего мускаринового холинергического связывания и экспрессии холинацетилтрансферазы в различных областях головного мозга, провоцирует временное ухудшение памяти [3]. Процессы нейродегенерации стимулируют нарушения

пролиферации клеток при нейрогенезе, который определяет эффективность формирования памяти. Понижение уровней катехоламинов (норэпинефрин, дофамин, гомованилловая кислота, серотонин) приводит к различным синдромам, включая тревожно-депрессивные [3]. В последние годы появилось множество публикаций, подтверждающих роль тромбоцитов как ключевых сигнальных и эффекторных клеток для преодоления гемостатического, воспалительного и иммунного континуумов при инфекционных и вирусных заболеваниях [3]. Независимо от механизма, с помощью которого SARS-CoV-2 действует на ЦНС, появление неврологической симптоматики ассоциировано с любым сроком давности попадания вируса в организм [3, 10, 17], что клинически проявляется на начальных стадиях доминированием астенических расстройств, а затем нарушениями когнитивных функций, которые могут развиваться не сразу, а быть отсроченными во времени, что часто затрудняет проведение корреляционной связи с клиникой и патогенным фактором [6].

Коморбидность и когнитивные нарушения у пациентов с COVID-19

Такая вариабельность патогенного действия COVID-19 может объясняться различиями в иммунном ответе пациентов, быть ассоциированной с возрастом и коморбидностью [7, 19]. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), атеросклероз – наиболее частые коморбидные состояния пациентов с COVID-19 [1, 3]. Когорта пациентов с АГ и СД, как правило, находится в возрасте 50 лет и выше, что позволяет предположить, что возраст является наиболее важной причиной различия клинической картины когнитивных нарушений при COVID-19 [1, 3, 21].

Пожилый возраст

Пожилые люди – наиболее уязвимая категория для COVID-19 [4, 24, 25]. Сочетание АГ, атеросклероза и возрастного поражения головного мозга, очевидно, и приводит к серьезным когнитивным нарушениям (развитию тотальной амнезии, прогрессированию уже имеющихся когнитивных нарушений вплоть до развития деменции), дезориентировке, появлению спутанности, галлюцинаций, бреда [23]. Декомпенсация любого соматического при наличии инфекционного заболевания оказывает существенное влияние на состояние когнитивных функций у пожилых пациентов вследствие большого числа патогенетических факторов. Снижение АД в результате сердечной недостаточности или вследствие неадекватной антигипертензивной терапии, а также при циркадных колебаниях АД приводит к гипоперфузии в глубинных структурах головного мозга, ассоциированной с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, вазоспазмом, гиперагрегацией тромбоцитов, формированию внутрисосудистого стаза [27]. Нарушаются структурно-функциональные свойства эритроцитов и тромбоцитов – ухудшается их способность к деформации, повышается гематокрит, увеличивается вязкость крови, что, в свою очередь, приводит к нарушению микроциркуляции, усиливается склонность к тромбозу [3]. Истощение энергетического субстрата приводит к нарушению функции Ca^{2+} - Na^{+} -насоса, возникает деполяриза-

ция клеточных мембран, нарушается их проницаемость. Ионы кальция в значительных количествах поступают из внеклеточной жидкости внутрь клеток. Включаются дополнительные повреждающие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к быстрой гибели нейронов. Поражение ЦНС при коморбидных состояниях мультифокальное, но чаще поражаются артерии базальных ядер, вентролатеральных отделов таламуса, моста мозга и мозжечка, реже – артерии белого вещества и экстрацеребральные артерии и кора головного мозга [3, 21]. Аналогичным образом коронавирусная инфекция поражает поджелудочную железу. При высвобождении панкреатических ферментов ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК) триглицеридов в адипоцитах высвобождаются за счет гидролиза и поддерживают жировой некроз. Небуферизованная доля высвобожденных ННЖК провоцирует усиление цитокинового каскада, органную недостаточность и поражение органов-мишеней, в том числе головного мозга. Клетки поджелудочной железы экспрессируют АПФ-2, что способствует интернализации вируса, вызывает дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы, увеличивая вероятность развития инсулин резистентности или ухудшения прогноза по уже имеющемуся сахарному диабету. *SARS-CoV-2* вызывает повышение концентрации глюкозы натощак, провоцируя так называемый острый диабет [28, 29].

Молодой возраст

У пациентов молодого возраста меньше сопутствующих заболеваний, но при новом штамме коронавируса delta («индийский» штамм) большую долю заболевших составляют именно люди в возрасте до 55 лет, поэтому даже легкое бессимптомное течение COVID-19 в первые дни или недели после заражения приводит у этой категории больных к постковидному синдрому с явлениями астении и КН разной степени выраженности. В возрасте от 18 до 45 лет люди имеют более активный иммунный ответ. При заражении развивается агрессивный цитокиновый шторм, увеличивается выраженность мультисистемных расстройств, включающих aberrацию эндокринных путей, иммунную и митохондриальную дисфункцию и нейродегенерацию, выявляется низкий уровень циркулирующего кортизола, вторичный по отношению к дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси, повышенный уровень серотонина и его метаболитов, что приводит к ингибированию генерации потенциала действия со снижением двигательной активности (усталости) [31]. Появление антител против мускариновых бета-адренорецепторов ацетилхолина M1 клинически ассоциировано с симптомами вегетативной дисфункции и нарушениями сна. Дисрегуляция адренергических сигналов приводит к «мозговому туману» – симптомокомплексу с нарушениями кратковременной памяти или концентрации внимания [10, 31, 32]. Развитие синергической нейроглиальной дисфункции (глиопатии), аутоиммунных реакций и центральной нервной сенсibilизации у молодых пациентов – основные причины жалоб на головокружение и головную боль, утомляемость, хронические болевые синдромы, в том числе боль в мыш-

цах и синдром раздраженного кишечника [33]. Несмотря на то что сегодня еще много неизвестно о новом коронавирусе, очевидно прослеживается связь между COVID-19 и цереброваскулярными заболеваниями в молодом возрасте без ранее существовавших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний или сопутствующие заболевания [3].

Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств ассоциированных с *SARS-CoV-2* (COVID-19)

До настоящего времени отсутствуют клинические рекомендации по ведению пациентов с КН и COVID-19. Это приводит к использованию различных препаратов, часто симптоматического действия, увеличивая риск полипрагмазии, особенно у коморбидных пациентов, поэтому дифференцированный подход к терапии пациентов с *SARS-CoV-2* должен базироваться на правиле использовании минимального количества лекарственных средств, но обладающих плейотропными эффектами и доказанной эффективностью [34].

Артериальная гипертензия, сахарный диабет, микроангиопатии и коагулопатии

АГ, СД, микроангиопатии и коагулопатии напрямую связаны с тромбоцитарной системой [3]. Посредством разнообразного набора механизмов активированные тромбоциты могут напрямую изолировать, убивать патогены или способствовать их удалению из организма за счет активации макрофагов и нейтрофилов, способствуя образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) и формированию агрегатов тромбоцитов и микротромбов [10]. Проконгулянтные нарушения эндотелия (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина) связаны с более высоким риском смертности от COVID-19 [10]. Повышенные уровни плазмينا и плазминогена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к *SARS-CoV-2*, так как протеаза плазмина может «разрезать» соответствующий сайт S-белка *SARS-CoV-2*, что повышает его вирулентность. У пациентов при наличии такой коморбидности возрастной фактор отступает на второй план. Главное правило для выбора терапии – препараты, максимально воздействующие на все механизмы патогенеза, при этом не влияющие на гемодинамику, не вызывающие эффект обкрадывания с резким снижением АД, которые должны быть совместимы с препаратами других классов (антикоагулянты, антиагреганты, гипотензивные средства, статины) и иметь минимальное количество побочных эффектов. Учитывая, что COVID-19 провоцирует эндотелиальную дисфункцию, целесообразно обратить внимание на препараты, воздействующие на эндотелий, например Нафтидрофурил (в РФ применяется под названием Дузофарм).

Нафтидрофурил – антагонист серотониновых 5-HT₂-рецепторов, локализованных в клетках гладкой мускулатуры мелких сосудов и тромбоцитах [35]. Рецепторы 5HT₂ при ангиопатиях и коагулопатиях активизируются в зонах повреждения эндотелия, взаимодействуя с серотонином, высвобождающимся при дегрануляции тромбоцитов, потенцируя локальную вазоконстрикцию и микротромбозы [36, 37]. Дузофарм снижает риск развития локальных тромбоцитарно-вазоспастических реакций без влияния на системную гемодинамику, препятствуя агрегации и тромбообразованию за счет ингибирования

ния проагрегантных и проадгезивных маркеров эндотелия (таких как плазминоген и антитромбин III), снижая уровень фактора Виллебранда, нафтидрофурил увеличивает концентрацию кислорода в митохондриях, оказывая протективный эффект на концентрацию внутриклеточной АТФ в условиях ишемии [38]. Уникальность препарата состоит в том, что он одновременно является не только эндотелиокорректором, но и нейротропным за счет улучшения нарушенного нейромедиаторного дисбаланса и метаболизма нейроваскулярной единицы. Благодаря этому эффекту Дузофарм оказывает выраженное действие на когнитивные функции, что стало причиной его широкого и успешного применения для терапии когнитивных расстройств [39]. Прием 600 мг нафтидрофурила в сутки в течение года пациентами с сосудистой и смешанной деменцией приводил к значительному улучшению когнитивных функций [37]. При этом отмечена хорошая переносимость лекарственного средства с отсутствием сколько-нибудь серьезных нежелательных явлений. Подтверждены и другие эффекты препарата: снижение эпизодов головокружения и головной боли, улучшение сна, противотревожное действие, улучшение кровообращения в нижних конечностях, что проявляется в увеличении дистанции безболевого ходьбы и улучшением качества жизни у пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей и синдромом перемежающейся хромоты. У пациентов с диабетической ретинопатией улучшает зрение за счет восстановления микроциркуляции в сосудах сетчатки. Дузофарм – идеальный эндотелиокорректор, что позволяет считать его средством патогенетической терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Отличительное свойство препарата – селективность сосудистого воздействия, ограничивающая его фармакологические эффекты зонами ангиопатии без влияния на интактные сосуды и, соответственно, феномена обкрадывания, благодаря чему он может безопасно назначаться коморбидным пациентам. Дузофарм усиливает гипотензивный эффект антигипертензивных препаратов, позволяя снижать дозы последних, может одновременно применяться с антитромботическими препаратами (аспирином, дипиридамолом).

Таким образом, у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, жалобами на головную боль, головокружение, нарушения внимания и памяти, астеническими расстройствами, выраженными нарушениями микроциркуляции (цианоз конечностей, ливедо, трофические нарушения) препарат выбора – Дузофарм в стандартных терапевтических дозировках (100 мг три раза в сутки 1,5–2,0 месяца, у пожилых пациентов возможно применение по 50 мг три раза в сутки). Препарат можно назначать одновременно или сразу после окончания терапии антикоагулянтами. Не требуется возрастная коррекция дозы.

Пациенты пожилого возраста с выраженными когнитивными нарушениями без артериальной гипертензии

Процессы инверсии сигнальной функции нейротрансмиттеров (их недостаточная или, напротив, чрезмерная активность) ставятся причиной дезорганизации синаптических процессов и всегда синергичны гипоксии после ишемии или вирусной инфекции. Повышение внутриклеточных уровней кальция также связано с меха-

низмами патогенеза КН, включая индукцию митохондриальной дисфункции и гибели клеток, приводящей к запуску сильных воспалительных реакций, ухудшая прогноз пациентов, поэтому выбор медикаментозной коррекции у пожилых пациентов с выраженными когнитивными нарушениями без артериальной гипертензии всегда сложен. Некоторые из них получали до болезни противодементные препараты или будут их получать. Следует учитывать, что у некоторых больных после COVID-19 их эффективность сводится к минимуму, так как возможно снижение нейротрансмиттерного ответа, истощение пула эндогенного ацетилхолина и развития так называемых извращенных реакций – возрастные физиологические изменения приводят к замедлению выведения препаратов, увеличению периода их полураспада, появлению неадекватных реакций и связанному с этим токсическому эффекту терапии [34].

Для ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) накоплена наибольшая доказательная база. Они эффективны при нарушениях памяти, других когнитивных функций, в коррекции нейропсихиатрических симптомов, таких как нарушения сна, галлюцинации и бред. Однако ограничивают широкое применение данных лекарственных средств побочные диспепсические явления, связанные с чрезмерной холинергической активностью. При наличии депрессии данные препараты могут усугублять клинические проявления вплоть до появления апатии [34]. В последнее время проведены исследования, показывающие, что улучшение состояния пациентов с деменцией и болезнью Альцгеймера от приема ИАХЭ возможно при назначении высоких доз препаратов на длительное время [34]. Однако переносимость больших доз ингибиторов АХЭ длительное время в популяции пожилых пациентов очень низкая в процентном отношении. Антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов (Мемантин) обратимо блокируют постсинаптические глутаматные рецепторы и лишь косвенно участвуют в коррекции нейровоспаления. Следовательно, необходимо у пожилых пациентов с выраженными когнитивными нарушениями и COVID-19 потенцировать действие специфических препаратов или заменить их.

В последние годы появилось много публикаций о возможности применения блокатора кальциевых каналов (БКК) нимодипина у пациентов с деменцией различного генеза [40, 41]. Механизмы церебропротективного действия нимодипина (в РФ таблетированная форма нимодипина представлена препаратом Нимопин) хорошо изучены: он уменьшает количество внутриклеточного Ca^{2+} , стимулирующего апоптоз нейроцитов и образование свободных радикалов; осуществляет вазодилатацию сосудов головного мозга; снижает повышенную активность тромбоцитов, вырабатывающих тромбин – основной источник бета-амилоида; стимулирует продукцию нейротрансмиттеров, блокирует эстафету драйвера ухудшения когнитива за счет снижения выраженности хронического воспаления и торможения нейродегенерации [42, 43]. Современные данные о том, что БКК снижают уровни воспалительных маркеров и окислительного стресса и ингибируют репликацию вируса, позволяют рассматривать их как препараты, потенциально снижающие выраженность нейровоспаления, что особенно актуально при коронавирусной инфекции [43]. Нимодипин (Нимопин) – препарат, обладающий плейотропными эффектами,

не имеющий антагонизма с базовыми препаратами (статины, антикоагулянты, противодементные препараты), применяемыми в терапии коморбидных пациентов [41, 44]. В рамках многоцентровых клинических испытаний была показана его высокая эффективность (в дозах 90–120 мг/сутки в течение 3–6 месяцев) в нормализации когнитивных и поведенческих нарушений [40]. В наибольшей степени положительная динамика проявилась в сферах слухоречевой памяти, внимания, ориентации во времени и пространстве, способности к обучению. Кроме того, терапия нимодипином способствует уменьшению эмоциональной лабильности, прекращению эпизодов ночной спутанности, нормализации ночного сна, уменьшению выраженности головокружения, двигательных расстройств и постуральных нарушений, обладает церебровасодилатирующим и антиатерогенным действием [41]. К сожалению, в РФ встречается мнение о сложности использования нимодипина в амбулаторной практике из-за выраженного действия на сосуды и связанной с этим высокой вероятности побочных явлений. В то же самое время опыт других стран показывает, что нимодипин широко используется в терапии возрастных когнитивных нарушений [45]. В специальном европейском исследовании на основе опроса практикующих неврологов и семейных врачей обобщен опыт применения нимодипина у 4100 пациентов с деменцией, которые получали препарат курсом не менее 12 недель. Положительный эффект терапии был отмечен в 65% случаев [46]. Было также показано, что применение нимодипина в амбулаторной практике безопасно: побочные эффекты отмечались всего лишь в 2,8–5,0% всех наблюдений и заключались в снижении АД (как правило, слабо либо умеренно выраженном) и диспепсических расстройствах; редко – головной боли, головокружении, тахикардии, экстрасистолии, приливах, покраснении лица.

В целом важно отметить, что большинство случаев системных кардиоваскулярных реакций при применении нимодипина, опасение возникновения которых ограничивает его применение в российской амбулаторной практике, связано исключительно с его парентеральным введением. При пероральном приеме, по сравнению с плацебо, реально наблюдается лишь некоторое учащение диспепсических расстройств (тошнота, рвота), которое может быть нивелировано уменьшением дозы и практически не приводит к отказу от лечения [46]. Следует подчеркнуть, что БКК в целом отличаются особенно низким количеством побочных эффектов, при этом заслуживает особого упоминания их метаболическая инертность: отсутствие нежелательного влияния на липиды и обмен электролитов. Поэтому Нимопин, применяемый в терапии когнитивно-поведенческих расстройств как самостоятельно, так и совместно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы, холина альфосцератом или Мемантином, позволит как повысить эффективность лечения, так и уменьшить количество побочных эффектов [40–42].

Таким образом, у пациентов пожилого возраста с COVID-19 и выраженными когнитивными нарушениями, особенно атеросклеротического характера без артериальной гипертензии, рекомендовано назначение нимодипина (Нимопин) в терапевтических дозировках (30 мг три раза в сутки) длительностью до 6 месяцев, при этом он может использоваться

как в монотерапии, так и в комбинации с противодементными препаратами, если этого требует конкретная клиническая ситуация. Возрастная коррекция дозы не требуется.

Заключение

Дифференцированный подход к терапии пациентов, ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID-19) с учетом фактора коморбидности, должен базироваться на правиле использования лекарственных средств, обладающих плейотропными эффектами и доказанной эффективностью, примером которых могут служить Дузофарм и Нимопин.

Список литературы / References

1. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, Shi C, Hu S. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct; 129:98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32912598; PMCID: PMC7324344. SM.
2. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, Lapperre T, Porsberg CM Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables, *European Neuropsychopharmacology*. 2021; V. 46: 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03>.
3. Путилина М.В., Теплова Н.В., Порядин Г.В. Перспективы фармакологического кондиционирования нейроваскулярной единицы в условиях нейротропной вирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (5): 89–95. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105189>
4. Putilina MV, Teplova NV, Poryadin GV. Prospects for pharmacological adaptation of neurovascular unit in conditions of neurotropic viral infection. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2021; 121 (5): 89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105189>
5. Devita M., Bordignon A., Sergi G. et al. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals. *Aging Clin Exp Res* 33, 733–736 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6>
6. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, Nasri F, Gill H, Lin K, Cao B, Rosenblat JD and McIntyre RS (2021) Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front. Psychiatry*. 11: 621773. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.621773
7. Громова ОА, Торшин И.Ю., Семенов В.А., Путилина М.В., Чучалин А.Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120 (11): 11–21.
8. Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2020; 120 (11): 11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201111>
9. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (6): e2012270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.
10. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 71–79.
11. Putilina M. V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017; Vol. 19, 2: 71–79.
12. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Mar 14; 34 (2). DOI: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
13. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Спецвыпуски*. 2020; 120 (8): 58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
14. Putilina M. V., Grishin D. V. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2020; 120 (8): 58–64.
15. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Mar 14; 34 (2). DOI: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
16. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012; 7: 24–28
17. Putilina M. V. The role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. *The Doctor*; 2012; 7: 24–28.
18. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol*. 2020; 70 (9): 311–322. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
19. Devita M., Bordignon A., Sergi G., et al. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals. *Aging Clin Exp Res* 33, 733–736 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6>
20. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, Nasri F, Gill H, Lin K, Cao B, Rosenblat JD and McIntyre RS (2021) Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front. Psychiatry* 11: 621773. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.621773.
21. Loebe M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2016 Feb; 52: 32–39. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.09.013. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26399744.

НИМОДИПИН

НИМОДИПИН
СОХРАНЯЯ СВЯЗЬ С МИРОМ



- Улучшает церебральную гемоперфузию¹
- Способствует предотвращению церебрального вазоспазма при субарахноидальном кровоизлиянии, снижая количество неблагоприятных исходов²
- Противодействуя нейродегенерации, препятствует прогрессированию когнитивных³ и поведенческих⁴ нарушений в пожилом возрасте

ПОКАЗАНИЯ⁵

Профилактика и лечение церебральной ишемии, вызванной спазмом сосудов головного мозга на фоне субарахноидального кровоизлияния

Выраженные нарушения функции головного мозга у пожилых

РЕЖИМ ПРИЁМА⁵

Субарахноидальное кровоизлияние 60 мг 6 раз в сутки

Нарушение функций головного мозга 30 мг 3 раза в сутки

1. В.В. Захаров. Блокаторы кальциевых каналов в лечении когнитивных нарушений и деменции. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2009; 02: 60-64 2. Украинский нейрохирургический журнал №1 2000 //Травматическое субарахноидальное кровоизлияние. Обзор литературы/ А.Какарыка; 3. Sze J.H., Sim T.C., Wong E. et al. Effect of nimodipine on memory after cerebral infarction // Acta Neurol Scand. 1998; 97: 386-92; 4. Pantoni L, del Ser T, Soglian A. Efficacy and Safety of Nimodipine in Subcortical Vascular Dementia Stroke. 2005; 36: 619-624; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата «Нимодипин».



нафтидрофурил
Дузофарм®

Блокатор 5HT₂ рецепторов
в сосудах и тромбоцитах⁴

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ ВАЗОКОНСТРИКЦИЮ
В ЗОНАХ АНГИОПАТИИ⁵**

- ✓ **УЛУЧШАЕТ**
КОГНИТИВНЫЕ
ФУНКЦИИ¹
- ✓ **УСКОРЯЕТ**
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
САМОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА³
- ✓ **СПОСОБСТВУЕТ**
УСТРАНЕНИЮ ТРЕВОЖНОСТИ,
АСТЕНО-ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ²
- ✓ **НОРМАЛИЗАЦИИ СНА²**

1. Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD002955. doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub 2. Е. Г. Антонен // Коррекция когнитивных расстройств с помощью ангиопротекторной терапии у лиц с хронической ишемией мозга // Лечащий врач 2016 № 4
3. А.Н. Боголепова, Д.Ю. Белоусов, А.Е. Чаберда // Фармакоэкономическая эффективность нафтидрофурила у больных с ишемическим инсультом // КЛИНИЦИСТ 4'2016/1'2017 ТОМ 4. О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова, Е.Е. Васенина//СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ №1 2018 5. И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин//КЛИНИЦИСТ 2'2016 ТОМ 10

 **ESKOPHARMA**
excellence is in idea

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



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

17. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 757–760. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746200.
18. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2019 May; 56 (5): 3295–3312. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.
19. Теплова Н.В., Луссов В.Н., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Шарипов Р.А. Непрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией; Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 6(11):590–594
Teplava N.V., Lyusov V.N., Oganov R.G., Evsikov E.M., Sharipov R.A. Nephrogenic factors of resistance formation to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension; Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 6(11):590–594
20. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов Вальсартан (Диован) в клинической практике. *РМЖ*; 2005;13 (14): 944–947
Teplava N.V., Evsikov E.M. Angiotensin receptor blocker Valsartan (Diovan) in clinical practice. *RMJ*; 2005;13(14): 944–947
21. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач* 2008; 8: 27–32.
Putilina M.V. Neuroprotective therapy of chronic cerebral ischemia. *The Doctor* 2008; 8: 27–32.
22. Martín-Jiménez P, Muñoz-García MI, Seoane D, et al. Cognitive impairment is a common comorbidity in COVID-19 deceased patients. A hospital-based retrospective cohort study. *medRxiv*; 2020. DOI: 10.1101/2020.06.08.20125872.
23. Hamm ME, Brown PJ, Karp JF, Lenard E, Cameron F, Dawdani A, Lavretsky H, Miller JP, Mulsant BH, Pham VT, Reynolds CF, Roose SP, Lenze EJ. Experiences of American Older Adults with Pre-existing Depression During the Beginnings of the COVID-19 Pandemic: A Multicity, Mixed-Methods Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 Sep; 28 (9): 924–932. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.06.013. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32682619; PMCID: PMC7305766.
24. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (5): 90–95.
Putilina M.V. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011; 111 (5): 90–95.
25. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V., Marushchak M., Lushchak O. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *International Journal of Hypertension*, vol. 2020, ArticleID8019360, 7 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8019360>
26. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (9): 124–128.
Putilina M.V. The role of arterial hypertension in the development of chronic cerebrovascular accident. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2014; 114 (9): 124–128.
27. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramón GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar–Apr; 34: 101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
28. Samanta J, Gupta R, Singh MP, Patnaik I, Kumar A, Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatol.* 2020; 20 (8): 1567–1575. DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.035.
29. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Giffin J, Hajjizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marast LM, McGovern JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
30. Путилина М.В., Натарова Э.Б. Особенности проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Российские медицинские вести*; 2002; 1: 41–44. УДК 616.83.1005.1053.8.
Putilina M.V., Natarova E.B. Features of manifestations of cerebral circulation insufficiency in young patients. *Russian medical news*; 2002; 1: 41–44.
31. Ariza ME. Myalgic Encephalomyelitis. Chronic Fatigue Syndrome: Human Herpes Viruses are Back! *Biomolecules.* 2021; 11 (2): 185. <https://doi.org/10.3390/biom11020185>
32. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы («ЛОБВУС») [определение распространенности головной боли и оценка схем терапии на амбулаторном уровне]. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (5): 33–38.
Putilina M.V., Baranova O.A. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program GLOBUS (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2014; 114 (5): 33–38.
33. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021 Jan; 146: 110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401106. PMCID: PMC7836544.
34. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
Putilina MV, Teplava NV. Medicinal safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine.* 2019; 4: 7–14 DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
35. Wiernsperger NF. Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naffidrofuryl: a targeted therapy of vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994; 23 Suppl 3: S37–43. PMID: 7517475.
36. Marconi A, Darquenne S, Boulmerka A, Mosnier M, D'Alessio P. Naffidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2003 Mar 1; 34 (5): 616–25. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)01368-0. PMID: 12614850.
37. Belova AN, Shokurova DN, Gayazova EV. Possibilities of using naffidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2015; 7 (4): 110–115. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-110-115>
38. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных пациентов, перенесших инсульт. *Клиницист*. 2016; 10 (2): 32–42. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42>
Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Possibilities of pharmacological correction of structural and functional changes in microcirculation under conditions of endothelial dysfunction in comorbid patients with stroke. *Clinician.* 2016; 10 (2): 32–42. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42>
39. Парфенов В.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А., Старчина Ю.А., Косивцова О.В. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. *Медицинский Совет*. 2017; (15): 22–26.
Parfenov V.A., Lokshina A.B., Grishina D.A., Starchina Yu.A., Kosivtsova O.V. The use of naffidrofuryl for moderate vascular cognitive impairment. *Medical advice.* 2017; (15): 22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-22-26>
40. Zhang LK., Sun Y., Zeng H. et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discov* 6, 96 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>
41. Benjamin Chun-Kit Tong, Aston Jiaxi Wu, Min Li, King-Ho Cheung. Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* V. 1865, 11, B, 2018: 1745–1760.
42. Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, Rinnoci V, Chiti G, Squitieri M, Tudi L, Fierini F, Melone A, Pescini F, Pantoni L. Association of nimodipine and choline alphoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Mar; 32 (3): 449–457. DOI: 10.1007/s40520-019-01229-z. Epub 2019 May 30. PMID: 31148099.
43. Zhang LK., Sun Y., Zeng H. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discov* 6, 96 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00235-0>
44. Zhang J, Liu N, Yang C. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Panminerva Med.* 2019 Dec; 61 (4): 439–443. DOI: 10.23736/s0031-0808.18.03475-4. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29962180.
45. Bernhardt T, Kuebler J, Erzgeit H. Impairment of cerebral function in old age: nimodipine in general practice. *Eur. J. Clin. Res.* 1995. V. 7. P. 205–215.
46. López-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3): CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147. PMID: 12137606.
47. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012; 4: 69–73.
Putilina MV Combined neuroprotective therapy for cerebrovascular diseases. *The Doctor*, 2012; 4: 69–73.

Статья поступила / Received 22.07.21

Получена после рецензирования / Revised 01.09.21

Принята к публикации / Accepted 09.09.21

Сведения об авторах

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии лечебного факультета. E-mail: profput@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-8655-8501

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета. E-mail: teplava.nv@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7181-4680

Герасимова Ольга Сергеевна, ассистент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета. ORCID: 0000-0001-7563-8656

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Путилина Марина Викторовна. E-mail: profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В., Теплова Н.В., Герасимова О.С. Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств, ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID-19) с учетом фактора коморбидности. *Медицинский алфавит*. 2021; (22): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-18-24>

About authors

Putilina Marina V., DM Sci, professor, professor at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. E-mail: profput@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-8655-8501

Teplava Natalya V., DM Sci, professor, head of Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. E-mail: teplava.nv@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7181-4680

Gerasimova Olga S., assistant at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-7563-8656

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Putilina Marina V. E-mail: profput@mail.ru

For citation: Putilina M.V., Teplava N.V., Gerasimova O.S. Differentiated approach to treatment of cognitive disorders associated with SARS-CoV-2 (COVID-19), taking into account comorbidity factor. *Medical alphabet*. 2021; (22): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-18-24>



Трудности и пути их преодоления при подборе терапии болевых синдромов у больных сахарным диабетом

К. А. Махинов¹, П. Р. Камчатнов²

¹АО «Европейский медицинский центр», Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) вызывает повреждение различных систем организма, в том числе, периферической нервной системы. Рассматриваются основные варианты поражения периферических нервов при СД. Приводятся сведения о развитии такого рода поражения, в частности, о формировании нейропатического болевого синдрома. Анализируются терапевтические возможности препаратов из различных фармакологических групп для лечения пациентов с неврологическими осложнениями СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейропатический болевой синдром, лечение, антидепрессанты, противоэпилептические.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties and ways to overcome them in selection of therapy for pain syndromes in patients with diabetes mellitus

K. A. Makhinov, P. R. Kamchatnov

¹JC "European Medical Centre", Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) causes damage to various body systems, including the peripheral nervous system. The main variants of peripheral nerve damage in diabetes mellitus are considered. Information on the development of this kind of lesion, in particular, on the formation of neuropathic pain syndrome, is given. The therapeutic possibilities of drugs from various pharmacological groups for the treatment of patients with neurological complications of diabetes are analyzed.

KEY WORDS: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain syndrome, treatment, antidepressants, antiepileptic drugs, efficacy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность противоболевой помощи пациентам с сахарным диабетом (СД) продиктована не только его распространенностью, но и полиморфизмом болевых синдромов. В настоящее время в Российской Федерации проживает более 4 млн пациентов с СД, в ближайшие 20 лет число таких пациентов превысит 6 млн человек [1]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в мире также наблюдается рост числа больных СД, число которых к 2035 году возрастет до 592 млн [2].

СД является системным заболеванием с поражением органов-мишеней, среди которых наиболее часто в патологический процесс вовлекаются сетчатка глаза, почки, периферические нервы и др. Вместе с тем значительные изменения наблюдаются и происходят и в других органах и тканях — коже, связках, костях и пр., что создает определенные сложности при проведении диагностического поиска источника боли и последующего подбора адекватной терапии.

Природа болевого синдрома

В настоящее время, в зависимости от патофизиологических механизмов и особенностей клинических

проявлений, болевые синдромы принято разделять на ноцицептивные и нейропатические. Причиной ноцицептивного болевого синдрома является воспалительная реакция в ответ на повреждение тканей. В неврологической практике чаще встречаются ноцицептивные болевые синдромы, обусловленные неадекватными физическими нагрузками и локальным воспалением элементов скелетно-мышечного аппарата. Нейропатический болевой синдром развивается вследствие поражения или раздражения сенсорного отдела нервной системы, отвечающей за проведение и анализ болевых стимулов. В зависимости от уровня поражения нервной системы выделяют центральный и периферический нейропатический болевой синдром.

В настоящее время предложено выделять ноципластический болевой синдром, отличительной особенностью которого является отсутствия явного очага воспаления или поражения тканей, а также убедительных данных за структурные изменения соматосенсорной нервной системы [3]. Предположительно, такой болевой синдром обусловлен нарушением баланса функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

Вместе с тем обоснованность выделения ноципластического болевого синдрома признается не всеми исследователями [4].

Нейропатический болевой синдром у больных СД

Наиболее частой формой нейропатического болевого синдрома у пациентов с СД является диабетическая полинейропатия (ДПН). Поражения периферической нервной системы относятся к наиболее распространенным осложнениям СД, их развитие может предшествовать установлению диагноза СД, выраженность и темпы прогрессирования определяются как уровнем и длительностью гипергликемии, так и другими факторами. Нейропатический болевой синдром развивается у 20 % пациентов с СД и у половины всех пациентов с различными формами ДПН [5].

СД является значимым фактором риска развития ряда различных по патогенезу, клинической картине синдромов поражения периферической нервной системы (радикуло-, или плексопатии, мононейропатии). Ядром клинической картины ДПН является сочетание сенсорно-моторных проявлений в виде снижения чувствительности в дистальных отделах конечностей, отсутствие ахилловых рефлексов с сохранением коленных на раннем этапе заболевания с последующим развитием вялых дистальных парезов, сенситивной атаксией и локальных трофических нарушений. Нейропатический болевой синдром проявляется спонтанно возникающий разлитой симметричной жгучей болью, усиливающейся в ночное время и в состоянии покоя, дизестезией и аллодинией. Повреждение периферических нервов при СД представляет собой сложный процесс, в котором принимают участие расстройства микроциркуляции, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, окислительный стресс и другие механизмы. Следует подчеркнуть, что у пациентов с СД имеет место поражение как самих нейронов, так и шванновских клеток, формирующих миелиновую оболочку [6, 7].

Развитие у пациента с ДПН нейропатического болевого синдрома приводит к значительному росту расходов на его лечение. Так, продемонстрировано, что расходы на лечение одного пациента с болевой формой ДПН составляют до 14 тыс. долларов США в год, в то время как на пациента с безболевым формой ДПН они не превышают 6,5 тыс. долларов [8]. Такой рост расходов связан с постоянной потребностью в приеме значительного количества лекарственных препаратов и более частым обращением пациентов за медицинской помощью. В среднем пациент с болевой ДПН обращался от девяти раз в год за медицинской помощью, а с безболевым – не более пяти.

Лечение пациента с ДПН, помимо назначения препаратов, обеспечивающих нормогликемию и повышающих чувствительность клеток к инсулину, включает назначение лекарственных средств, обеспечивающих нормализацию обмена веществ в нервной ткани, антиагрегантов, вазоактивных препаратов. Важно, что даже эффективный контроль уровня глюкозы крови не всегда является залогом предупреждения ДПН. В пользу этого

убедительно свидетельствует развитие предиабетической полинейропатии, при которой поражение периферических нервов наблюдается задолго до установления диагноза СД [9]. Вследствие этого для лечения процентов ДПН широко применяются антиоксиданты, препараты витаминов группы В, некоторые другие лекарственные средства, обеспечивающие нормализацию метаболизма нервной ткани.

На протяжении многих лет в качестве эффективного средства для патогенетической терапии пациентов с ДПН широко применяются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований убедительно продемонстрировали не только улучшение функционального состояния периферических нервов, по данным электрофизиологических исследований, но и достоверное уменьшение интенсивности нейропатического болевого синдрома при ее длительном применении [10, 11]. Положительный эффект проводимой терапии авторы отмечали как при применении парентеральных, так и пероральных лекарственных форм АЛК сроком от 3 недель до 4–6 месяцев [12, 13].

Для лечения пациентов с ДПН также широко применяются препараты витаминов группы В. Так, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого больные с ДПН получали препарат тиамин (бенфотиамин) по 400 мг в сутки в течение 3 недель, показало эффективность предложенного способа лечения [14, 15]. Положительный эффект также был зарегистрирован при назначении пациентам с ДПН цианокобаламина по 1500 мкг в сутки. Имеются также сведения о том, что регулярное применение витаминов группы В способно замедлять темпы прогрессирования ДПН [16]. Положительный эффект заключался в уменьшении выраженности нейропатического болевого синдрома. В целом противоболевой эффект применения витаминов группы В, в частности цианокобаламина, представляет исключительный интерес в качестве способа лечения пациентов с болевой формой ДПН. Как свидетельствуют результаты метаанализа 43 исследований, посвященных возможности применения у пациентов с болевой ДПН, у значительной части пациентов терапия обеспечивает существенный противоболевой эффект, повышению частоты положительных эффектов проводимой терапии может способствовать комбинированное применение цианокобаламина с тиамином, пиридоксином и другими лекарственными препаратами [17]. Следует отметить, что недостатком значительной части проведенных исследований является небольшая выборка пациентов, что требует проведения дальнейших исследований.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза нейропатического болевого синдрома, добиться полного регресса боли не всегда представляется возможным. Эффект проводимой терапии, заключающийся в уменьшении интенсивности нейропатического болевого синдрома до 30 %, можно расценивать как хороший терапевтический ответ. Для купирования болевого синдрома у пациентов с ДПН широко применяются лекарственные

препараты нескольких групп: антидепрессанты (трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), противоэпилептические средства, адъювантные анальгетики [18]. Противоболевая терапия считается неэффективной при отсутствии эффекта при наращивании суточной дозы препарата до максимальной терапевтической или максимально переносимой пациентом дозы. В этом случае целесообразна замена препарата на сходный по своему фармакологическому эффекту или назначение препарата из другой фармакологической группы. В случае отсутствия эффекта возможна комбинация нескольких лекарственных препаратов.

К адъювантным анальгетическим средствам относятся местно действующие гели и пластыри с лидокаином и капсаицином [19]. Потенциально возможно применение и ментолсодержащих гелей. В рутинной практике применение лекарственных средств для локального применения не всегда приводит к должному купированию болевого синдрома, поэтому у подавляющего большинства больных с болевой формой ДПН применяется в составе комбинированной терапии.

На сегодняшний день наиболее изученным лекарственным средством для местного применения является капсаицин, в том числе и в рандомизированных слепых работах. Результаты серии рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований позволили установить показатели эффективности (*англ.* NNT – number need to treat – количество пациентов, которых нужно пролечить, чтобы у одного добиться положительного эффекта) и переносимости (*англ.* NNH number need to harm – количество пациентов, которое нужно пролечить для развития у одного из них нежелательного эффекта) терапии [20, 21]. Эффективность снижения болевого синдрома на 50% отмечалась у 57 пациентов из 100, однако относительно высока частота развития нежелательных реакций в виде нарастания боли в начале лечения, а также местных аллергических реакций (наблюдались примерно у каждого третьего пациента), что ограничивает широкое применение данного вещества.

На протяжении длительного времени для купирования нейропатического болевого синдрома используется локальное применение пластыря (возможно также применение геля) с 5%-ным лидокаином [22, 23]. Результаты исследований продемонстрировали, что у 70% пациентов с болевой ДПН имело место снижение интенсивности болевого синдрома не менее чем на 30%. Ограничением использования пластыря с лидокаином является сложность его нанесения на значительных размеров поверхность кожи.

С целью купирования нейропатического синдрома для лечения пациентов с ДПН широко применяются противоэпилептические препараты (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин), а также слабые опиоидные анальгетики (трамадол). Эффективность и переносимость перечисленных препаратов при лечении пациентов с нейропатическими болевыми синдромами различной этиологии хорошо изучены и убедительно доказаны. Внимание исследователей привлекает возможность одновременного применения двух препаратов из разных фармакологических групп, в частности, анти-

депрессанта и противоэпилептического средства. Имеются все основания полагать, что комбинированная терапия способна оказывать более выраженный противоболевой эффект, нежели назначение препаратов по отдельности, при этом интерес вызывает вопрос переносимости комбинированного лечения.

Так, было продемонстрировано, что применение комбинации габапентина и венлафаксина в среднетерапевтических дозировках у пациентов с болевой формой полинейропатии на протяжении 8 недель оказалось более эффективным, чем назначение плацебо или монотерапия габапентином [24]. Наряду с выявленным положительным эффектом авторы установили хорошую переносимость комбинированной терапии и отсутствие негативного влияния лечения на течение СД. В результате другого исследования, в ходе которого пациенты с болевой ДПН получали комбинацию габапентина и трициклического антидепрессанта нортриптилина, было установлено несомненное преимущество преимущества комбинированного лечения [25]. Оказалось, что для достижения противоболевого эффекта требовалось назначение пациентам меньших доз препаратов, чем этого потребовала бы монотерапия. Авторы данного исследования также отметили удовлетворительную переносимость лечения и относительно невысокое число нежелательных побочных эффектов.

Одним из наиболее крупных по числу включенных пациентов исследований, посвященных изучению проблемы комбинированного лечения пациентов с болевой полинейропатией, – COMBO-DN [26]. Особенность дизайна данного исследования состоит в том, что на первом этапе пациенты получали исключительно монотерапию дулоксетином или прегабалином в средней суточной дозе. Оценка эффективности монотерапии проводилась через 8 недель, при отсутствии значимого клинического ответа пациенты повторно рандомизировались в группу либо с титрованием дозы до максимальной терапевтической, либо комбинированного лечения. Несмотря на то что на первом этапе снижение интенсивности боли оказалось более выраженным в группе дулоксетина, в последующем различия не носили статистически достоверного характера. По окончании исследования достоверные различия выраженности интенсивности боли в трех группах больных отсутствовали. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что эффективность применения дулоксетина или прегабалина в максимальных дозировках сопоставима с результатами комбинированного лечения двумя препаратами, назначаемыми в среднетерапевтических дозировках. При проведении комбинированного лечения необходимо принимать во внимание риск межлекарственных взаимодействий, в частности угнетающее действие препаратов на центральную нервную систему. В связи с этим титрование дозы должно быть медленным и проводиться под наблюдением врача.

В качестве одного из подходов купирования нейропатического болевого синдрома является подкожное введение препаратов ботулотоксина. Эффективность данного метода была показана в серии двойных слепых исследованиях на небольших выборках пациентов [27, 28]. Рекомендуется

подкожное введение препарата (по 4 ЕД ботулотоксина) в зону максимальной гипералгезии на точку с промежутком между точками введения в 1 см. Введение проводилось на вентральной поверхности стопы, поскольку кожный покров дорсальной области весьма толстый, а также ввиду возможных инфекционных осложнений. Развитие эффекта наблюдается на протяжении 12 недель. Показание к применению препаратов ботулотоксина с целью купирования нейропатического болевого синдрома на территории РФ в настоящее не зарегистрировано.

Современным высокотехнологичным подходом, применяемым для купирования или облегчения выраженности нейропатического болевого синдрома, является инвазивная стимуляция спинного мозга [29]. Принцип действия данного метода лечения основан на стимуляции структур задних столбов спинного мозга электрическим током определенной частоты и силы, обеспечивающим блокирование прохождения ноцицептивных сигналов. Возможными осложнениями данной процедуры являются миграция электродов, которая наблюдается у четверти пациентов, ликворея в мягкие ткани (7%), сопровождающаяся головной болью, развитием инфекционных осложнений (6%) и нарушениями работы батареи устройства (6%), редким случаем является развитие гематомы в месте выполнения вмешательства с развитием неврологического дефицита [30].

Особенности лечения больного СД с ноцицептивным болевым синдромом

У больных СД имеется повышенный риск развития скелетно-мышечных болевых синдромов, различающихся по своей локализации, выраженности и течению [31, 32]. К предрасполагающим факторам можно отнести наличие синдрома гипомобильности суставов (механизм развития данного включает в себя гликирование белков соединительной ткани кожи, что проявляется ограничением подвижности в некоторых суставах), развитие стопы Шарко [33]. Указанные изменения приводят к перераспределению нагрузки на различные элементы скелета, микротравматизации и воспалению мягких тканей стопы и, как следствие, болевого синдрома. К структурам, наиболее подверженным микротравматизации, относятся фасции – плантарный фасциит; синовиальных сумок – интерметатарзальный, ретрокальканеальный бурсит; сухожилий – энтезопатия и тендинопатия ахиллова сухожилия вплоть до полного его разрыва. Также возможны воспалительные изменения в надкостнице и кости (например, сесамоидит) и других структурах опорно-двигательного аппарата.

Лечение пациента с ноцицептивным болевым синдромом включает лекарственную терапию и применение немедикаментозных методов лечения. Использование данных методов лечения может осуществляться параллельно или последовательно, однако для достижения большего эффекта оптимальным является их совместное использование. Немедикаментозные методы лечения включают индивидуально подобранный комплекс лечебных упражнений, направленных на растяжение поврежденных и измененных

тканей, различные методы рефлексотерапии и мануальной терапии, различные варианты физиотерапевтического воздействия.

К препаратам первой линии относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), которые могут назначаться перорально (таблетки, капсулы, растворимые порошки), парентерально, ректально, а также локально (пластыри, гели). Повышение эффективности применения НПВП достигается за счет одновременного назначения нейротропных витаминов (цианокобаламин, пиридоксин, тиамин), миорелаксантов, некоторых других лекарственных средств.

Различные типы болевых синдромов у пациентов с СД могут развиваться как относительно независимо друг от друга, так и быть связанными между собой, когда развитие одного синдрома приводит к развитию и (или) усилению другого. Сочетание различных по механизму возникновения и клиническим проявлениям болевых синдромов может иметь общее патогенетическое звено – микротравматизацию. Наличие болевой и вегетативной ДПН проявляется снижением чувствительности кожных покровов нижних конечностей, что значительно повышает риск микротравматизации с развитием локальных трофических нарушений.

Одним из наиболее тяжелых и распространенных проявлений поражения периферической нервной системы у больных СД является вегетативная полинейропатия [34, 35]. Поражения вегетативной нервной системы приводят к нарушению деятельности внутренних органов, в частности дисфункции сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и других систем организма. Частота развития поражения вегетативной нервной системы варьирует, по разным данным, от 5 до 70% в зависимости от используемых диагностических критериев, применения методов инструментальной диагностики, исходной тяжести состояния включенных в клинические исследования пациентов [36].

Критически значимыми являются поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вегетативные нарушения ЖКТ при СД проявляются нарушением перистальтики. Клинически возможно развитие как гастропареза, запора, так и диареи. Гастропарез проявляется задержкой эвакуации из желудка в двенадцатиперстную кишку и развивается у 50% пациентов с СД, в зависимости от продолжительности заболевания [37, 38]. У пациента стоит уточнять применяемые препараты, поскольку некоторые из них могут приводить к замедлению массажа. Например, опиоидные анальгетики, трициклические антидепрессанты, блокаторы Са-каналов, агонисты D2 дофаминовых рецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов, агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида-1, циклоспорины и фенотиазин. Другим значимым, но обратимым фактором в развитии гастропареза является нарушение гликемического контроля с развитием стойкой гликемии [39, 40].

Спектр симптомов варьирует от асимптомного течения до постпрандиального дистресс-синдрома (вздутие, ощущение тяжести в животе) и рвоты. За счет замедления

пассажа, препараты, назначенные *per os*, задерживаясь в желудке на более длительное время, могут разрушаться и (или) накладываться на перевариваемую пищу, что приводит к снижению терапевтического эффекта. «Золотым стандартом» диагностики является исследование пассажа бария по ЖКТ.

Коррекция данных изменений сложна и часто требует участия в лечебном процессе гастроэнтеролога. Лечение базируется как на лекарственных, так и нелекарственных методах. К нелекарственным методам относится регулирование приема пищи в ситуациях, когда это возможно, поскольку это может нарушить гликемический контроль, более частый прием с уменьшением разовой порции, уменьшение количества жирных продуктов. К лекарственным методам относятся отмена, при возможности, препаратов, замедляющих перистальтику, возможно применение прокинетики. Для коррекции диабетического гастропареза американской службой по надзору лекарственного оборота FDA был одобрен только один препарат – метоклопрамид. Среди побочных действий данного препарата – экстрапирамидные нарушения, поэтому длительность его приема не рекомендована более 5–7 дней [37]. Другие проявления автономных нарушений ЖКТ в виде запоров, а также диабетической диареи не являются критически значимыми при всасывании препаратов [39].

Особенности ведения пациентов с СД

В лечении скелетно-мышечных болевых синдромов у пациентов с СД, помимо безопасности использования данной группы, также необходимо оценивать эффективность. Ввиду возможного развития у данной категории пациентов гастропареза стандартный курс терапии НПВП может быть продлен, могут применяться другие формы лекарственной доставки, а также использованы прокинетики в комбинированном лечении.

Таблица

Алгоритм подбора терапии пациентам с СД и ноцицептивным болевым синдромом нижней конечности

	Ноцицептивные болевые синдромы
Пациенты с ожидаемым гастропарезом	- Диспергируемые формы НПВП - Локальные формы НПВП - Короткие курсы НПВП в комбинации с метоклопрамидом - Выполнение ЛИТ
Пациенты без гастропареза	- Любые формы НПВП - Выполнение ЛИТ

Применение противоэпилептических препаратов и антидепрессантов при лечении нейропатического болевого синдрома будет более длительным, нежели применение НПВП. Нейропатический болевой синдром может пройти ввиду полной гибели нерва или его восстановления (при коррекции ряда факторов риска). В этом случае на длинных сроках лечения, около 6–8 месяцев, можно пробовать постепенно снижать дозу препарата и, при отсутствии возобновления симптомов, полностью прекратить прием. Ввиду длительного курса терапии применение метоклопрамида в сочетании не рекомендовано ввиду возможных экстрапирамидных нарушений.

Заключение

Пациенты с СД находятся в группе риска развития поражения периферической нервной системы с нейропатическим болевым синдромом, а также и скелетно-мышечных изменений с развитием соответствующего болевого синдрома. Детальный анализ клинической картины позволяет выявить данные нарушения и начать соответствующую терапию. В лечении данной категории пациентов необходимо учитывать развитие вегетативной полинейропатии, что может приводить к замедлению поступления препарата в кровоток и снижать его эффективность.

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017; 20 (1): 13–41. (In Russ.)
3. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Feb; 103 (2): 137–49. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
4. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology – IASP [Internet]. www.iasppain.org/terminology? Accessed 4 Oct 2020.
5. Кукушкин М.А., Яхно Н.Н., Чурюканов М.В. и соавт. Ноцицептивная боль – новый дескриптор или упрощенный взгляд на проблему боли? Российский журнал боли. 2018; 2: 268–270.
6. Kukushkin M.L., Yakhno N.N., Churyukanov M.V. et al. Notifications pain – the new descriptor or simplistic view of the problem of pain? Russian Journal of Pain. 2018; 2: 268–270. (In Russ.)
7. Busui R.P., Boulton A.J.M., Feldman E.L. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association Diabetes Care 2017; 40: 136–154. DOI: 10.2337/dc16-2042.
8. Sierli S., Imperatore V., Lloyd A. Schwann cell plasticity-roles in tissue homeostasis, regeneration, and disease. Glia. 2019 Nov; 67 (11): 2203–2215. DOI: 10.1002/glia.23643.
9. Callaghan B., Cheng H., Stables C. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012; 11: 521. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0.
10. Ritzwoller DP, Ellis JL, Korner EJ, Hartsfield CL, Sadosky A. Comorbidities, health-care service utilization and costs for patients identified with painful DPN in a managed-care setting. Curr Med Res Opin. 2009 Jun; 25 (6): 1319–28. DOI: 10.1185/03007990902864749.
11. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? Curr Diab Rep. 2012 Aug; 12 (4): 376–83. DOI: 10.1007/s11892-012-0278-3.
12. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant lipoic acid. Diabetologia. 1995; 38 (12): 1425–33. DOI: 10.1007/BF00400603.
13. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY2 trial. Diabetes Care. 2006; 29 (11): 2365–70. DOI: 10.2337/dc06-1216.
14. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004; 21 (2): 114–121. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
15. Mijnhout G., Kollen B., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol. 2012; 2012: 456279. DOI: 10.1155/2012/456279.
16. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. Altern Med Rev. 2006; 11: 294–329.
17. Ang C., Alviar M., Dans L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16; (3): CD004573. DOI: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
18. Sawangjit R., Thongphui S., Chaichompu W., Phumart P. Efficacy and Safety of Methylcobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Altern Complement Med. 2020. Dec; 26 (12): 1117–1129. DOI: 10.1089/acm.2020.0068. Epub 2020 Jul 21.
19. Karaganis S., Song X. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. J Clin Pharm Ther. 2021 Feb 9. DOI: 10.1111/jcpt.13375. Online ahead of print.
20. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 Feb; 14 (2): 162–73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
21. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Абусева Б.А., Волков А.И. Капсаицин в лечении нейропатической боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (11): 135–144.
22. Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Abusueva B.A., Volkov A.I. Capsaicin in treatment of neuropathic pain. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov. 2014; 114 (11): 135–144. (In Russ.)
23. Mason L., Moore R., Derry S. et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ. 2004; 328 (7446): 991. DOI: 10.1136/bmj.38042.506748.EE.
24. Bril V., England J., Franklin GM. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2011 May 17; 76 (20): 1758–65. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182166ebe.

22. Argoff C., Galer BS, Jensen M. et al. Effectiveness of the lidocaine patch 5% on pain qualities in three chronic pain states: assessment with the neuropathic pain scale. *Curr Med Res Opin.* 2004;20 Suppl 2: S21–S8. DOI: 10.1185/030079904X12960.
23. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S. et al. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2004; 61 (6): 914–8. DOI: 10.1001/archneur.61.6.914.
24. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001; 3 (2): 53–62. DOI: 10.1097/00131402-200112000-00002.
25. Gilron I., Bailey J., Tu D. et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet.* 2010; 374 (9697): 1252–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61081-3.
26. Bouhassira D., Wilhelm S., Schacht A. et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain.* 2014 Oct; 155 (10): 2171–9. DOI: 10.1016/j.pain.2014.08.020.
27. Yuan R., Sheu J., Yu J. et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology.* 2009; 72: 1473–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf.
28. Chen W., Yuan R., Chiang S. et al. Onabotulinumtoxin A improves tactile and mechanical pain perception in painful diabetic polyneuropathy. *Clin J Pain.* 2013; 29: 305–10. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318255c132.
29. Provenzano D., Heller J., Hanes M. Current Perspectives on Neurostimulation for the Management of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res.* 2021 Feb 17; 14: 463–479. DOI: 10.2147/JPR.S249580.
30. Taylor R., van Buyten J., Buscher E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine.* 2005; 30: 152–60. DOI: 10.1097/01.brs.0000149199.68381.fe.
31. Abate M., Di Carlo L., Salini V., Schiavone C. Metabolic syndrome associated to non-inflammatory Achilles enthesopathy. *Clin Rheumatol.* 2014; 33: 1517–1522. DOI: 10.1007/s10067-014-2524-3.
32. Wise B., Peloquin C., Choi H. et al. 2012; 125: 1228.e23–1228.e28. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.027.
33. Papachristou S., Pafilis K., Papanas N. Skin AGEs and diabetic neuropathy. *BMC Endocr Disord.* 2021 Feb 23; 21 (1): 28. DOI: 10.1186/s12902-021-00697-7.
34. Dhumad M., Hamdan F., Khudhair M., Al-Matubi H. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2021 Feb 11; 11 (1): 3576. DOI: 10.1038/s41598-021-80962-w.
35. Moon S., Kim C., Kang S. et al. Status of Diabetic Neuropathy in Korea: A National Health Insurance Service-National Sample Cohort Analysis (2006 to 2015). *Diabetes Metab J.* 2021 Jan; 45 (1): 115–119. DOI: 10.4093/dmj.2020.0120.
36. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 63–79. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0.
37. Jones K., Russo A., Stevens J. et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (7): 1264–1269. DOI: 10.2337/diacare.24.7.1264.
38. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *J Clin Invest.* 2021 Feb 15; 131 (4): e143771. DOI: 10.1172/JCI143771.
39. Marathe C., Jones K., Wu T. et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Auton Neurosci.* 2020 Dec; 229: 102718. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102718.
40. Kuźnik E., Dudkowiak R., Adamiec R., Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Prz Gastroenterol.* 2020; 15 (2): 89–93. DOI: 10.5114/pg.2020.95554.

Статья поступила / Received 03.03.21
Получена после рецензирования / Revised 16.03.21
Принята к публикации / Accepted 19.03.21

Сведения об авторах

Махинов Константин Алексеевич, врач-невролог¹. ORCID: 0000-0002-2140-0033
Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики². ORCID: 0000-0001-6747-3476

¹ООО «Европейский медицинский центр», Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Камчатнов Павел Рудольфович. E-mail: pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Махинов К.А., Камчатнов П.Р. Трудности и пути их преодоления при подборе терапии болевых синдромов у больных сахарным диабетом. *Медицинский алфавит.* 2021; (22): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-25-30>

About authors

Makhinov Konstantin A., neurologist¹. ORCID: 0000-0002-2140-0033
Kamchatnov Pavel R., DM Sci, prof. Department Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics². ORCID: 0000-0001-6747-3476

¹JC "European Medical Centre", Moscow, Russia

²Piragov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Kamchatnov Pavel R. E-mail: pavkam7@gmail.com

For citation: Makhinov K.A., Kamchatnov P.R. Difficulties and ways to overcome them in selection of therapy for pain syndromes in patients with diabetes mellitus. *Medical alphabet.* 2021; (22): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-25-30>



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

8-9 ОКТЯБРЯ
2021

ХРОНИЧЕСКАЯ
БОЛЬ



ПРОГРАММА



ГИБРИДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



Расширение возможностей купирования приступа мигрени: эффективность и безопасность золмитриптана и мнение пациентов



Н. В. Латышева



Е. Г. Филатова

А. В. Бердникова²

Н. В. Латышева¹, Е. Г. Филатова¹, А. В. Бердникова²

¹Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна. ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Большое количество пациентов принимают триптановые препараты вследствие неэффективности или противопоказаний к приему нестероидных противовоспалительных средств.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности Золмитриптана-СЗ, а также его сравнительный анализ с другими препаратами для купирования приступов мигрени по самооценке пациентов.

Материалы и методы. В открытое неконтролируемое постмаркетинговое наблюдательное исследование эффективности и безопасности Золмитриптана-СЗ для купирования приступов мигрени было включено 50 пациентов с мигренью. Всем пациентам выдавались анкеты для сбора демографических данных и информации о состоянии здоровья, а также дневник самонаблюдения для двух приступов мигрени.

Результаты. Средний возраст участников составил $40,3 \pm 8,5$ года (89,5% составили женщины, 10,5% – мужчины). Через 1 час боль прекратилась полностью в 26,4% приступов, через 2 часа – в 78,0%. С учетом возврата ГБ у некоторых пациентов, через 24 часа боль отсутствовала в ходе 65,9% приступов. Также наблюдалось значимое снижение распространенности тошноты и фото-, фонофобии. По данным самоотчетов удовлетворенности пациентов, в 59,6% приступов был отмечен хороший эффект препарата, а в 24,7% – отличный эффект.

Заключение. Золмитриптан-СЗ является эффективным и безопасным средством купирования приступов мигрени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мигрень, менструальная мигрень, купирование приступов, золмитриптан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Expanding the possibilities of migraine attack relief: efficacy and safety of zolmitriptan and patient reports

N. V. Latysheva¹, E. G. Filatova¹, A. V. Berdnikova²

¹Alexander Vein Headache Clinic. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

SUMMARY

A large number of patients are taking triptans due to ineffectiveness or contraindications to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Aim. Study of the efficacy and safety of Zolmitriptan-SZ, as well as its comparative analysis with other drugs for the relief of migraine attacks based on patient self-reports.

Materials and methods. In an open, uncontrolled post-marketing observational study of the efficacy and safety of Zolmitriptan-SZ for the relief of migraine attacks, 50 patients with migraine were included. All patients were given questionnaires to collect demographic and health information, as well as a diary for two migraine attacks.

Results. The average age of the participants was 40.3 ± 8.5 years (89.5% were women, 10.5% were men). After 1 hour, the pain stopped completely in 26.4% of attacks, after 2 hours – in 78.0%. Taking into account the return of headache in some patients, after 24 hours 65.9% patients were headache-free. There was also a significant reduction in the prevalence of nausea and photo-, phonophobia. Patients reported good effect in 59.6% of attacks and excellent effect in 24.7% of attacks.

Conclusion. Conclusion: Zolmitriptan SZ provides safe and effective migraine attack relief.

KEY WORDS: migraine, menstrual migraine, acute treatment, zolmitriptan.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вступление

Мигрень – хроническое заболевание, распространенность которого достигает 18% среди женщин и 5% среди мужчин [1]. Это одно из самых распространенных неврологических заболеваний и наиболее часто встречаемая форма головной боли (ГБ) в клинической практике [2]. Обычно приступ мигрени длится от 4 до 72 часов, а пациенты проводят около 5% своей жизни во время приступа мигрени [3]. ГБ при мигрени зачастую крайне интенсивная, а также

сопровождается тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, поэтому данное заболевание оказывает огромное влияние на качество жизни пациентов [4].

Мигрень является ведущей причиной нетрудоспособности во всем мире среди людей моложе 50 лет (особенно среди женщин) и основной причиной больших потерь для мировой экономики [5]. Заболевание особенно широко распространено среди людей в наиболее работоспособном возрасте, в отличие от большинства

других расстройств, которые в основном ассоциированы с высоким показателем лет, прожитых с нетрудоспособностью (years lost due to disability, YLD) в более старшей возрастной группе [6].

Одной из важнейших проблем остается низкий уровень диагностики мигрени. По данным исследований, правильный диагноз при обращении на амбулаторный прием получают только 12 % пациентов с мигренью [7], в то время как вероятность мигрени среди пациентов с головной болью на приеме у невролога составляет 80 %, а при наличии жалоб на тошноту – до 90 % [8, 9]. Отсутствие правильного диагноза ведет к невозможности дать правильные рекомендации по оптимальному купированию приступов мигрени, что, в свою очередь, является причиной усиления негативного влияния мигрени на качество жизни пациента и способствует хронизации мигрени [10].

Во всем мире большое количество пациентов принимают триптаны вследствие неэффективности или противопоказаний к приему нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Однако в России в настоящее время доступны только три из семи препаратов триптанов: суматриптан, элетриптан и золмитриптан. В крупных исследованиях было показано, что две трети (67 %) пациентов избегает приема суматриптана вследствие частого развития неприятных нежелательных явлений, включая тяжесть в груди, напряжение в шее, когнитивные нарушения, парестезии, чувство слабости и разбитости и других побочных эффектов [11, 12]. Другой причиной вынужденного отказа от приема триптанов в ряде случаев является их значительная стоимость, что особенно характерно для оригинального препарата. В то же время в 2021 году в продажу поступил новый генерический препарат золмитриптана – Золмитриптан-СЗ. Целью настоящего исследования стало изучение эффективности и безопасности Золмитриптана-СЗ, а также его сравнительный анализ с другими препаратами для купирования приступов мигрени по самооценке пациентов.

Материалы и методы

В открытое неконтролируемое постмаркетинговое наблюдательное исследование эффективности и безопасности Золмитриптана-СЗ для купирования приступов мигрени было включено 50 пациентов с мигренью. Пациенты набирались в Клинике головной боли и вегетативных расстройств имени академика Вейна со второй половины декабря 2020 до середины апреля 2021 года. К участию было приглашено 80 последовательных пациентов с различной частотой приступов мигрени. Поскольку исследовалась выборка из специализированного центра головной боли, у большинства пациентов были показания к назначению профилактической терапии с целью урежения ГБ. По этой причине пять пациентов были исключены из исследования вследствие отсутствия приступов мигрени на протяжении периода набора в исследование. 25 пациентов отказались от участия и не вернули заполненные опросники.

В анализ эффективности и безопасности Золмитриптана-СЗ было включено 50 пациентов, 41 пациент принял препарат для купирования двух приступов мигрени, девять пациентов предоставили отчеты по приему препарата в ходе одного приступа.

Критерии включения

- Возраст: 18–65 лет.
- Подтвержденный диагноз эпизодической мигрени или хронической мигрени в соответствии с Международной классификацией головной боли III пересмотра, (2018) [13] с длительностью анамнеза мигрени не менее года и дебютом мигрени в возрасте до 50 лет.
- Приступы мигрени имеют длительность от 4 до 72 часов (без обезболивания или при использовании неэффективных анальгетиков), наличие безболевого промежутков длительностью не менее 48 часов.
- Отсутствие противопоказаний для приема триптанов: гемиплегическая и базилярная форма мигрени с аурой, инфаркт миокарда (в том числе в анамнезе), неконтролируемая артериальная гипертензия, клинически значимая ишемическая болезнь сердца, окклюзионные заболевания периферических сосудов, инсульт и транзиторная ишемическая атака (в том числе в анамнезе).

Критерии исключения

- Наличие фоновой головной боли с безболевыми промежутками длительностью менее 48 часов.
- Беременность или период лактации.

В ходе исследования в случае развития длительной или интенсивной ГБ пациентам разрешалось принимать вторую дозу исследуемого препарата или анальгетик по их выбору через 2–24 часа после приема препарата исследования.

Всем пациентам выдавались анкеты для сбора демографических данных и информации о состоянии здоровья, а также дневник самонаблюдения для двух приступов мигрени. Участники исследования оценивали интенсивность ГБ по 10-балльной шкале, наличие или отсутствие сопровождающих симптомов (тошнота, рвота; фото-, фонофобия), а также степень нарушения общего самочувствия через 1, 2 и 24 часа после приема первоначальной дозы исследуемого препарата.

Для статистического анализа использовались параметрические и непараметрические методы после проверки нормальности распределения величин методом Колмогорова–Смирнова. Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение, с ненормальным распределением – в виде медианы (межквартильный интервал). Для сравнения абсолютных показателей между группами применялся тест Манна–Уитни, для сравнения показателей у одного и того же пациента в ходе приступа – тест Уилкоксона, для сравнения частот – двусторонний тест χ^2 -квадрат. Различия считались статистически значимыми при дву-

стороннем значении $p < 0,05$. Статистический анализ производился при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

Результаты

Средний возраст участников составил $40,3 \pm 8,5$ года, 89,5 % составили женщины, 10,5 % – мужчины. 29 (58 %) пациентов страдали эпизодической мигренью, 21 (42 %) пациент – хронической мигренью, у 26 (52 %) пациентов также диагностирована лекарственно-индуцированная головная боль (табл. 1). У 25 (50 %) пациенток присутствовали менструальные приступы мигрени. Все пациенты использовали анальгетики для купирования приступов мигрени: 90 % использовали триптаны, 60 % – простые и комбинированные анальгетики.

Средняя частота головной боли составила 13,5 дня в месяц. Вследствие того, что это выборка пациентов, обратившихся за лечением к специалисту по головной боли, 74 % пациентов получали профилактическую терапию мигрени.

За время исследования пациенты приняли Золмитриптан-СЗ для купирования 91 приступа мигрени, 14 (15,4 %) приступов из них были связаны с менструацией, 1 (1,1 %) приступ протекал с аурой.

Несмотря на рекомендации принимать все анальгетики, включая триптаны, как можно раньше в начале приступа, медиана интенсивности головной боли на момент приема препарата составила 6 (4; 7) баллов по шкале ВАШ, в 40,7 % приступов пациенты испытывали тошноту, в 61,5 % – фото- и фонофобию на момент приема препарата. Более того, на этом этапе в ходе 41,8 % приступов пациенты отметили значительное нарушение общего состояния. Медиана времени от начала ГБ до момента приема препарата составила 60 (20; 90) минут.

Уже через час медиана интенсивности боли составила 3 (1; 5) балла, при этом в 26,4 % приступов боль прекратилась полностью (табл. 2). Снижение интенсивности головной боли через час составило 2,3 балла и было статистически значимым ($p = 0,0000$) (рис. 1). Тошнота наблюдалась в 23,1 % приступов, фото- и фонофобия – в 35,0 % приступов, отмечено статистически значимое снижение распространенности тошноты ($p = 0,0200$) и фото-, фонофобии ($p = 0,0006$) (рис. 2). 24,2 % пациентов отметили значительное нарушение общего состояния (значимое снижение по сравнению с исходным уровнем; $p = 0,0009$).

Через 2 часа медиана интенсивности боли составила 1 (0; 3) балл, при этом в 78 % приступов боль прекратилась полностью. Снижение интенсивности головной боли через 2 часа составило 3,9 балла и было статистически значимым ($p = 0,0000$). Тошнота наблюдалась в 14,3 % приступов, фото- и фонофобия – в 25,3 % приступов, было отмечено

Таблица 1
Клинико-демографические характеристики пациентов

Число пациентов	50
Число приступов мигрени	91
Возраст, лет	$39,4 \pm 10,9$
Пол, ж/м, %	90/10
Рост, см	$168,0 \pm 6,7$
Вес, кг	$65,2 \pm 10,3$
Эпизодическая / хроническая мигрень, %	54/46
Частота ГБ, дней в месяц	$13,5 \pm 4,6$
Злоупотребление анальгетиками, %	52
Менструально-ассоциированная мигрень, %	50
Используемые анальгетики, %	Триптаны – 90 Простые анальгетики – 44 Комбинированные анальгетики – 16
Профилактическая терапия на протяжении исследования, %	74

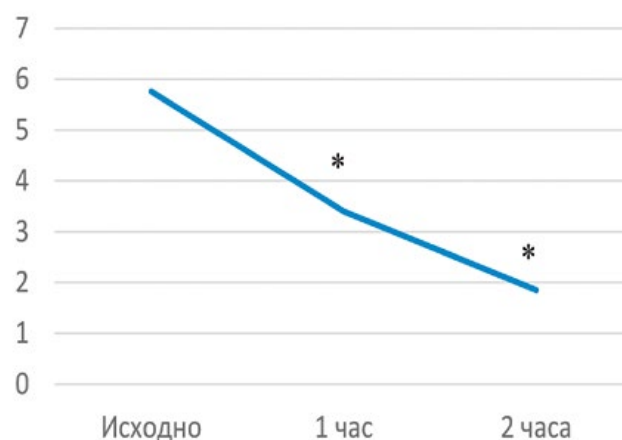


Рисунок 1. Динамика интенсивности ГБ после приема Золмитриптана-СЗ.

статистически значимое снижение распространенности тошноты ($p = 0,000$) и фото-, фонофобии ($p = 0,0000$) по сравнению с исходным уровнем. 13,2 % пациентов отметили значительное нарушение общего состояния. Медиана времени до прекращения ГБ составила 2,5 (0,5; 5,0) часа.

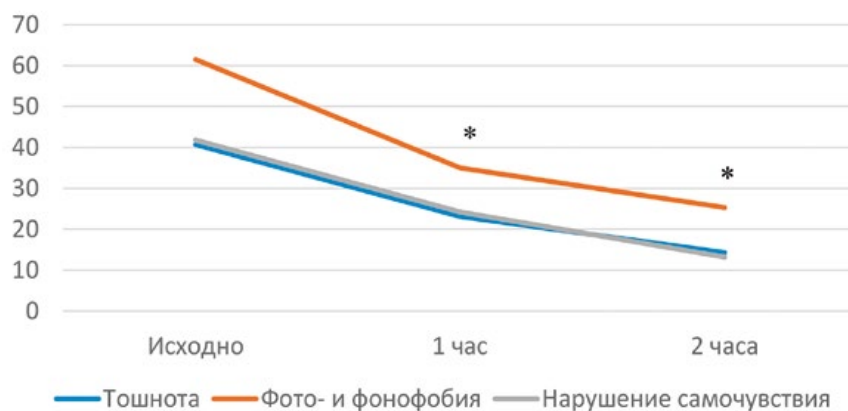


Рисунок 2. Динамика изменения распространенности сопровождающих симптомов.

Таблица 2
Эффективность препарата по данным дневников
и самооценке пациентов

Количество приступов	91
	Число приступов / общее число приступов (%)
Отсутствие боли через 1 час	24/91 (26,4)
Отсутствие тошноты через 1 час	70/91 (76,9)
Нарушение общего состояния через 1 час	38/91 (41,8)
Отсутствие боли через 2 часа	71/91 (78,0)
Отсутствие тошноты через 2 часа	78/91 (85,7)
Нарушение общего состояния через 2 часа	12 (13,2)
Отсутствие боли через 24 часа	60/91 (65,9)
Отсутствие тошноты через 24 часа	85/91 (93,4)
Нарушение общего состояния через 24 часа	7/91 (7,7)

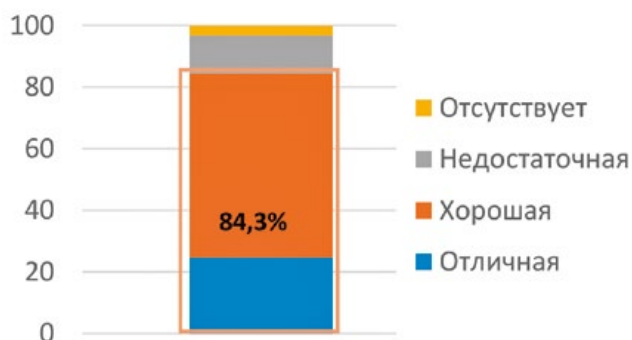


Рисунок 3. Эффективность Золмитриптана-СЗ, по самооценкам пациентов.



Рисунок 4. Эффективность Золмитриптана-СЗ по сравнению с обычно используемым триптаном, по самооценкам пациентов.

Возврат боли возник в ходе 15,4% приступов в течение 24 часов после начала ГБ. С учетом возврата ГБ у некоторых пациентов, через 24 часа медиана интенсивности боли составила 0 (0; 3) баллов, боль полностью прекратилась в ходе 65,9% приступов. Тошнота наблюдалась в 6,6% приступов, фото- и фонофобия – в 9,9% приступов. В 7,7% приступов пациенты отметили значительное нарушение общего состояния.

В ходе 16,5% приступов пациенты приняли решение принять вторую дозу препарата, медиана времени до приема второй таблетки составила 4 (2,0; 14,5) часа от начала приступа. В 22,0% приступов пациенты приняли решение принять дополнительное обезболивающее (однокомпонентные и комбинированные анальгетики).

Эффективность Золмитриптана-СЗ в купировании менструальных и неменструальных приступов не различалась: наблюдалось сравнимое снижение интенсивности боли через 1 час ($p = 0,11$), 2 часа ($p = 0,07$) и 24 часа ($p = 0,90$).

По данным самоотчетов удовлетворенности пациентов, в 59,6% приступов был отмечен хороший эффект препарата, а в 24,7% – отличный эффект (рис. 3). Пациенты, ранее принимавшие триптаны, в 15,7% случаев оценили Золмитриптан-СЗ как более эффективный по сравнению с обычно используемым триптаном, в 58,6% приступов Золмитриптан-СЗ был оценен как равноценно эффективный и лишь в 25,7% приступов – как менее эффективный (рис. 4). Таким образом, по мнению 74,3% пациентов, Золмитриптан-СЗ по эффективности сравним или превышает другие триптаны. В 94,3% случаев пациенты сравнивали Золмитриптан-СЗ с обычно принимаемым ими суматриптаном.

В 29,2% приступов после приема препарата пациенты отметили нежелательные явления, которые включали характерные для триптанов ощущения в виде усиления ГБ через час после приема препарата, сонливость и общую слабость. По данным самоотчетов пациентов, в 65,8% случаев Золмитриптан-СЗ переносился так же, как привычный пациенту триптан, а в 27,1% случаев – лучше, чем обычно принимаемый триптан.

Обсуждение

В ходе настоящего открытого исследования впервые изучались эффективность и безопасность нового генерического препарата Золмитриптан-СЗ. Кроме того, мы оценивали удовлетворенность пациентов лечением, а также эффективность и переносимость препарата по сравнению с обычно используемыми пациентами анальгетиками.

В нашем исследовании была продемонстрирована высокая эффективность Золмитриптана-СЗ – боль полностью прекратилась у 78% пациентов через 2 часа после приема препарата. Эти данные сопоставимы с результатами крупных зарубежных исследований оригинальных препаратов триптанов, в которых доля пациентов, ответивших на прием препарата полным прекращением боли через 2 часа, составляла от 42 до 76% [14]. В настоящем исследовании 84,3% пациентов отметили высокую удовлетворенность эффективностью лечения.

По оценкам пациентов, в 74% случаев Золмитриптан-СЗ был оценен как равно- или более эффективный, по сравнению с препаратами суматриптана. Это согласуется с данными масштабных метаанализов, в которых показано, что золмитриптан слегка превосходит суматриптан в эффективности по показателю отсутствия ГБ через 2 часа [15, 16]. Прием золмитриптана приводит к прекращению мигренозной ГБ через 2 часа в 3,4, а суматриптана – в 3,2 раза чаще по сравнению с плацебо. В другом исследовании было показано, что эффективность золмитриптана (66%) сравнима с суматриптаном а форме подкожных инъекций (76%) по показателю прекращения боли через 2 часа [14]. Эти параметры

ЗОЛМИТРИПТАН-СЗ

Противомигренозное средство

*Открой мир
без мигрени!*



○ 2,5 мг №4, 10

МИГРЕНЬ

ИНТЕНСИВНАЯ
ПУЛЬСИРУЮЩАЯ

РВОТА
ПОСЛЕДИТЕЛЬСТВО
ПОСЛЕДИТЕЛЬСТВО
МИГРЕНЬ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
К СВЕТУ, ЗАПАХАМ
ГОЛОВНАЯ
БОЛЬ
СРЕДНЯЯ И ВЫСОКАЯ
ИНТЕНСИВНОСТЬ
НАЧАЛО
АУРА
НАРУШЕНИЯ
РЕЧИ
ПЕРИОДИЧЕСКИЕ
ПРИСТУПЫ
ТОШНОТА
БОЛЬ



Рекомендуемая **доза для снятия приступа - 1 таблетка 2,5 мг¹**



Применяется при мигрени¹:

- с аурой
- без ауры
- ассоциированной с менструацией
- при множественных атаках мигрени



Для купирования **слабой, умеренной и сильной** головной боли¹



Принимать **как можно раньше с момента начала** головной боли¹

¹ Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Золмитриптан-СЗ

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания,
перед применением необходимо проконсультироваться
со специалистом

25 лет
Северная
ЗВЕЗДА

обладают крайне важным значением, так как эффективность и скорость начала действия являются наиболее существенными факторами, которые определяют выбор конкретного триптана пациентом [12].

По данным нашего исследования, Золмитриптан-СЗ также обладает высокоустойчивой эффективностью – возврат ГБ в течение суток наблюдался лишь в ходе 15 % приступов. Это также согласуется с мировыми данными, где было продемонстрировано, что золмитриптан существенно превосходит суматриптан по показателю отсутствия ГБ через 24 часа после приема [15, 16]. При этом по последнему показателю золмитриптан и элетриптан превосходили все остальные триптаны, несмотря на то что они относятся к препаратам быстрого действия, в отличие от нара- и фроватриптана [14–16].

Переносимость триптанов – также крайне важный показатель, который обеспечивает возможность комфортного и полного обезболивания приступов мигрени. По данным нашего исследования, в большинстве случаев Золмитриптан-СЗ переносился не хуже привычных пациентам триптанов, а в 27 % случаев была отмечена даже более высокая переносимость. В сетевом метаанализе Хи с соавт. также была продемонстрирована несколько лучшая переносимость золмитриптана по сравнению с суматриптаном [16].

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что Золмитриптан-СЗ является эффективным средством купирования приступов мигрени, которое характеризуется быстротой действия и обеспечивает низкую вероятность возврата ГБ через 24 часа. Пациенты сообщили о высокой удовлетворенности лечением и положительно оценили преимущества Золмитриптана-СЗ, с точки зрения эффективности и переносимости, по сравнению с обычно используемой ими терапией. Золмитриптан-СЗ имеет хорошую перспективу занять устойчивое место в арсенале средств для купирования приступов мигрени в России.

Список литературы / References

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. 1992; 267: 64–69.
2. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, Kolodner K, Endicott J, Hettiarachchi J, Harrison W; ID Migraine validation study. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003; 61 (3): 375–382.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Al-Jumah M, Birbeck GL, Gururaj G, Jensen R, Katsarava Z, Queiroz LP, Scher AI, Tekle-Haimanot R, Wang SJ, Martelletti P, Dua T, Chatterji S. Improving quality in population surveys of headache prevalence, burden and cost: key methodological considerations. *J Headache Pain*. 2013; 14 (1): 87.
4. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, et al. Life with migraine: effects on relationships, career, and finances from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache* 2019; 59: 1286–1299.
5. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018; 19 (1): 17.
6. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*. 2003; 290: 2443–2454.
7. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021; 397: 1485–1495.
8. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954–976.
9. Ebell M. Diagnosis of migraine headache. *Am Fam Physician*. 2006; 74 (12): 2087–2088.
10. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015; 84 (7): 688–695.
11. Nappi G, Sandrini G, Sances G. Tolerability of the triptans: clinical implications. *Drug Saf*. 2003; 26 (2): 93–107.
12. Gallagher RM, Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. *Headache*. 2003; 43: 36–44.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2018; 38 (3rd edition): 1–211.
14. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, Peterson J, Coyle D, Skidmore B, Gomes T, Clifford T, Wells G. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015 Jul–Aug; 55 Suppl. 4: 221–35.
15. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E, Goadsby PJ. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014 Apr; 34 (4): 258–67.
16. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain*. 2016 Dec; 17 (1): 113.

Статья поступила / Received 26.05.21

Получена после рецензирования / Revised 01.08.21

Принята к публикации / Accepted 01.08.21

Сведения об авторах

Латышева Нина Владимировна, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования¹. E-mail: ninalat@gmail.com. Scopus: 24492160100. ORCID: 0000-0001-9600-5540

Филатова Елена Глебовна, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней Института профессионального образования¹. ORCID: 0000-0001-9978-4180

Бердникова Анна Владимировна, клинический ординатор кафедры нервных болезней лечебного факультета². ORCID: 0000-0002-4447-2152

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Латышева Нина Владимировна. E-mail: ninalat@gmail.com

About authors

Latysheva Nina V., DM Sci, associate professor at Dept of Nervous Diseases of Institute of Professional Education¹. E-mail: ninalat@gmail.com. Scopus: 24492160100. ORCID: 0000-0001-9600-5540

Filatova Elena G., DM Sci, professor at Dept of Nervous Diseases of Institute of Professional Education¹. ORCID: 0000-0001-9978-4180

Berdnikova Anna V., clinical resident at Dept of Nervous Diseases, Faculty of Medicine². ORCID: 0000-0002-4447-2152

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia

² A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Corresponding author: Latysheva Nina V. E-mail: ninalat@gmail.com

Для цитирования: Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Бердникова А.В. Расширение возможностей купирования приступа мигрени: эффективность и безопасность золмитриптана и мнение пациентов. *Медицинский алфавит*. 2021; (22): 31–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-31-36>

For citation: Latysheva N.V., Filatova E.G., Berdnikova A.V. Expanding the possibilities of migraine attack relief: efficacy and safety of zolmitriptan and patient reports. *Medical alphabet*. 2021; (22): 31–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-31-36>





Е. М. Первова



Г. И. Шварцман



Е. В. Ерашева

Оценка влияния внимания и отсроченного воспроизведения на качество жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью на фоне приема различных доз холекальциферола

Е. М. Первова¹, Г. И. Шварцман¹, Е. В. Ерашева²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния уровня внимания и отсроченного воспроизведения на качество жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью на фоне приема различных доз холекальциферола. Было обследовано 146 пациентов, средний возраст которых составил $59,8 \pm 12,7$ года. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от дозы назначения холекальциферола. В ходе исследования у участников проводились определение уровня 25(OH)D, нейропсихологическое обследование и исследование качества жизни. На фоне приема холекальциферола в дозировке 4000 МЕ в сутки уровень 25(OH)D в сыворотке крови достоверно значимо увеличился на $64,4 [12,5; 124,7]\%$ ($p < 0,001$), а при приеме 8000 МЕ в сутки – $131,8 [19,5; 298,4]\%$ ($p < 0,001$) и среднее его значение в группе достигло адекватного уровня и составило $34,26 \pm 11,22$ нг/мл. У пациентов с цереброваскулярной болезнью при оценке когнитивных функций наиболее часто выявлялись нарушения при оценке отсроченного воспроизведения и внимания. Было установлено, что внимание и отсроченное воспроизведение имеют достоверно значимую взаимосвязь с большинством показателей качества жизни. На фоне терапии холекальциферолом было получено достоверно значимое улучшение внимания и отсроченного воспроизведения при оценке по нейропсихологическим шкалам, а также достоверно значимо отмечалось улучшение качества жизни при оценке по шкале опросника SF-36. Наше исследование показало, что назначение холекальциферола позволяет улучшить качество жизни пациентов с цереброваскулярной болезнью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цереброваскулярная болезнь, витамин D, внимание, отсроченное воспроизведение, качество жизни, детримакс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of influence of attention and delayed reproduction on quality of life in patients with cerebrovascular disease on background of taking various doses of cholecalciferol

E. M. Pervova¹, G. I. Shvarcman¹, E. V. Erasheva²

¹North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²City Consultative and Diagnostic Medical Centre No. 1, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The aim of this study was evaluating the effect of the level attention and delayed reproduction on the quality of life in patients with cerebrovascular disease while taking various doses of cholecalciferol. 146 patients were examined, the average age of which was 59.8 ± 12.7 years. All patients were divided into three groups, depending on the dose of cholecalciferol administration. During the study, participants were assessed for the level of 25(OH) D, a neuropsychological examination and a study of the quality of life. Against the background of taking cholecalciferol at a dosage of 4000 IU per day, the level of 25(OH)D in blood serum significantly increased by $64.4 [12.5; 124.7]$ per cent ($p < 0.001$), and when taking 8000 IU per day – $131.8 [19.5; 298.4]$ per cent ($p < 0.001$) and its average value in the group reached an adequate level and amounted to 34.26 ± 11.22 ng/ml. In patients with cerebrovascular disease, the assessment of cognitive functions most often revealed violations in the assessment of delayed reproduction and attention. It was found that attention and delayed reproduction have a significantly significant relationship with most indicators in quality of life. Against the background of cholecalciferol therapy, a significantly significant improvement in attention and delayed reproduction was obtained when evaluated on neuropsychological scales, and there was also a significantly significant improvement in the quality of life when evaluated on the SF-36 questionnaire scale. Our study showed that the administration of cholecalciferol can improve the quality of life in patients with cerebrovascular disease.

KEY WORDS: cerebrovascular disease, vitamin D, attention, delayed reproduction, quality of life, detrimax.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В последние годы цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) является одной из важных медико-социальных проблем в большинстве экономически развитых странах [1, 2].

Возникновение и прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с ЦВБ является одной из важнейших причин инвалидизации. На сегодняшний день нет единой точки зрения о распространенности сосудистых когнитивных нарушений [3].

Снижению когнитивных функций способствует целый ряд патогенетических факторов, одним из которых, по мнению ряда авторов, является снижение уровня витамина D [4, 5].

Наличие и прогрессирование снижения когнитивных функций у пациентов с ЦВБ сопровождается ухудшением качества жизни [6].

Цель настоящего исследования: оценка влияния уровня внимания и отсроченного воспроизведения на качество жизни у пациентов с ЦВБ на фоне приема различных доз холекальциферола.

Материалы и методы

Было обследовано 146 пациентов с ЦВБ на клинических базах ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург). Средний возраст пациентов составил $59,8 \pm 12,7$ года, женщин было 116 (79,5%), мужчин – 30 (20,5%). Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от дозы назначения холекальциферола: первой группе холекальциферол не назначался, второй группе назначался в дозировке 4000 МЕ в сутки, третьей группе назначался в дозировке 8000 МЕ в сутки. Терапия холекальциферолом (использовался ДЕТРИМАКС 2000 в таблетках и ДЕТРИМАКС АКТИВ в каплях) продолжалась в течение 3 месяцев. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню 25-гидрокситамина D (25[ОН]D) в сыворотке крови, когнитивным функциям и уровню качества жизни.

Изначально мы планировали назначать пациентам холекальциферол в дозировке 4000 МЕ/сутки, но при проведении предварительного анализа полученных данных мы обратили внимание на то, что средний уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у таких пациентов не достигал нормального значения, тогда нами было принято решение о добавлении в исследование третьей группы, которой мы назначали удвоенную дозу (8000 МЕ/сутки) холекальциферола. Только в этой группе нам удалось получить адекватный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови (среднее значение $34,26 \pm 11,22$) ($p < 0,001$).

Критериями включения пациентов в исследование было выявление признаков цереброваскулярного повреждения головного мозга по данным клинических, лабораторных и нейровизуализационных методов диагностики.

Основными критериями исключения были отказ пациента от любой процедуры исследования на любом этапе, возраст менее 31 года и более 80 лет.

Выявление других возможных причин когнитивных нарушений, кроме ЦВБ, таких как нейродегенеративные заболевания, демиелинизирующие заболевания, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, объемные образования головного мозга, психические нарушения, способные имитировать когнитивные нарушения.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, для всех участников исследования получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам при первом и повторном визитах проводилось комплексное нейропсихологическое тестирование, исследование качества жизни и определение в сыворотке крови концентрации 25(ОН)D.

Нейропсихологическое обследование включало тестирование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (*англ.* Mini-Mental State Examination, MMSE), теста «Батарея лобной дисфункции» (*англ.* Frontal Assessment Battery, FAB), монреальской шкалы оценки когнитивных функций (*англ.* Montreal Cognitive Assessment, MoCA), теста «Рисование часов».

Исследование качества жизни пациентов проводилось с помощью общего опросника здоровья SF-36 (*англ.* the Short Form-36).

Определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови выполнялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Полученные результаты обрабатывали с использованием программной системы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q25; Q75]$), что зависело от вида распределения исследуемых переменных. Выявление и оценка взаимосвязи двух выборочных совокупностей осуществлялись путем расчета коэффициента ранговой корреляции Пирсона (r). Уровень различий считался достоверным при $p < 0,05$. Для оценки достоверности гипотезы нормального распределения данных был использован критерий Шапиро–Уилка.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с ЦВБ средний уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составил $16,70 \pm 8,77$ нг/мл. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов данный уровень соответствует дефициту витамина D. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, в которых было описано, что риск развития сосудистых заболеваний достоверно выше при уровне витамина D менее 20 нг/мл [7].

При оценке состояния высших корковых функций у пациентов с ЦВБ проводили расширенное нейропсихологическое исследование в виде тестирования, при этом среднее значение показателей (в баллах) составляло: MMSE – $25,6 \pm 2,6$; MoCA – $24,7 \pm 3,7$; FAB – $16,3 \pm 1,8$; тест «рисование часов» – $7,9 \pm 2,7$.

Использованные шкалы и тесты были объединены в девять блоков, оценивающих определенный спектр когнитивного дефицита.

У пациентов с ЦВБ было выявлено когнитивные нарушения разной частоты встречаемости: отсроченное воспроизведение – 82,9%, внимание – 47,9%, концептуализация – 23,3%, беглость речи – 25,3%, динамический праксис – 22,6%, память – 33,6%, зрительно-пространственная функция – 15,1%, ориентировка в месте и времени – 11,6%, последовательность действий – 14,4%.

При оценке состояния качества жизни у пациентов с ЦВБ среднее значение показателей (в баллах) составляло: физическое функционирование – $63,7 \pm 33,5$; ролевое (физическое) функционирование – $47,3 \pm 26,0$; боль – $52,9 \pm 25,8$; общее здоровье – $51,7 \pm 20,9$; жизнеспособность – $54,0 \pm 17,1$; социальное функционирование – $62,2 \pm 26,1$; ролевое эмоциональное функционирование – $50,5 \pm 32,8$; психическое здоровье – $56,4 \pm 20,7$.

В ходе нашего исследования было установлено, что у пациентов с ЦВБ наиболее часто встречалось нарушение отсроченного воспроизведения и внимания, поэтому мы решили оценить взаимосвязь между степенью нарушения этих профилей когнитивного нарушения и показателями качества жизни. Значимые зависимости были получены между следующими показателями: внимание (MMSE) / физическое функционирование ($r = 0,36$; $p < 0,001$); внимание (MMSE) / боль ($r = 0,21$; $p = 0,011$); внимание (MoCA) / социальное

функционирование ($r = 0,28$; $p = 0,001$); внимание (MMSE) / социальное функционирование ($r = 0,29$; $p < 0,001$); внимание (MoCA) / ролевое эмоциональное функционирование ($r = 0,27$; $p = 0,001$); внимание (MMSE) / ролевое эмоциональное функционирование ($r = 0,34$; $p < 0,001$); внимание (MoCA) / психическое здоровье ($r = 0,32$; $p < 0,001$); внимание (MMSE) / психическое здоровье ($r = 0,33$; $p < 0,001$); отсроченное воспроизведение (MMSE) / физическое функционирование ($r = 0,17$; $p = 0,038$); отсроченное воспроизведение (MMSE) / боль ($r = 0,20$; $p = 0,018$); отсроченное воспроизведение (MMSE) / социальное функционирование ($r = 0,18$; $p = 0,034$); отсроченное воспроизведение (MMSE) / ролевое эмоциональное функционирование ($r = 0,22$; $p = 0,008$); отсроченное воспроизведение (MMSE) / психическое здоровье ($r = 0,19$; $p = 0,020$); отсроченное воспроизведение (MoCA) / ролевое эмоциональное функционирование ($r = 0,18$; $p = 0,033$).

Комплексное обследование пациентов при повторном визите проводилось спустя 3 месяца от первого осмотра.

Дальнейший анализ полученных результатов и их сравнение с данными при первом осмотре позволили проанализировать динамику изменений показателей: уровня 25(OH) D в сыворотке крови, когнитивных функций и качества жизни у пациентов с ЦВБ, а также оценить эффективность применения различных дозировок холекальциферола.

Среднее значение концентрации 25(OH)D в группах, в зависимости от получаемой дозировки холекальциферола, представлено на *рисунке 1*.

При повторном визите у пациентов третьей группы средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови достоверно увеличился на 131,8 [19,5; 298,4]% ($p < 0,001$), во второй группе – на 64,4 [12,5; 124,7]% ($p < 0,001$), а в первой группе достоверно значимых различий выявлено не было 1,5 [-17,1; 35,9]% ($p = 0,60$).

При повторном визите, проводя оценку интеллектуально-мнестических функций у пациентов с ЦВБ в зависимости от дозы принимаемого холекальциферола, были выявлены достоверно значимые различия при оценке по целому ряду шкал, которые представлены в *таблице 1*.

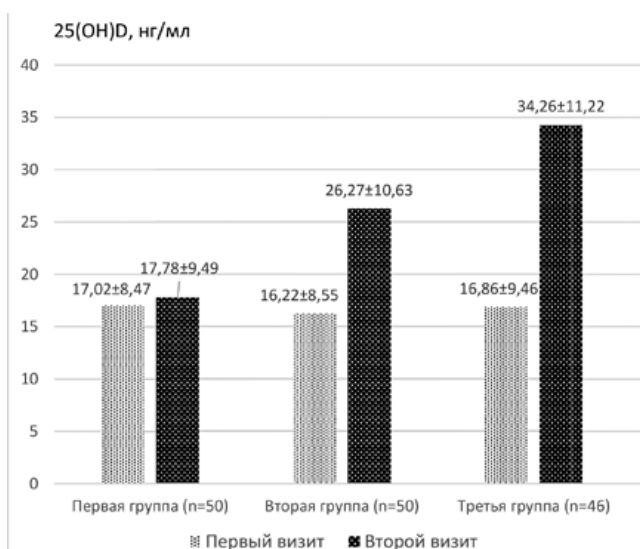


Рисунок 1. Среднее значение концентрации 25(OH)D в группах в зависимости от получаемой дозировки холекальциферола.

При оценке изменения изучаемых показателей спустя 3 месяца от первого визита у пациентов второй и третьей групп достоверно значимо отмечалось улучшение когнитивных функций при оценке по шкалам: MMSE – 4,1 [0,0; 22,2]% ($p < 0,001$) и 8,0 [0,0; 25,0]% ($p < 0,001$); MoCA – 7,5 [0,0; 15,8]% ($p < 0,001$) и 8,5 [0,0; 20,8]% ($p < 0,001$); FAB – 4,3 [0,0; 6,3]% ($p < 0,001$) и 2,9 [0,0; 12,5]% ($p < 0,001$). При оценке по тесту «Рисование часов» значимое улучшение было выявлено только у пациентов третьей группы, которое составило 11,1 [0,0; 33,3]% ($p = 0,019$). У пациентов первой группы достоверно значимых различий при оценке когнитивных функций по большинству нейропсихологических тестов выявлено не было.

При проведении сравнительного анализа степени снижения внимания и отсроченного воспроизведения у пациентов по группам были выявлены достоверно значимые различия по целому ряду показателей, что представлено в *таблице 2*.

Таблица 1
Результаты оценки интеллектуально-мнестических функций по группам при повторном визите ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа			p	Значимость различий p при сравнении групп		
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)		I–II	I–III	II–III
MMSE	26,1 ± 2,1	27,4 ± 2,4	28,7 ± 1,6	< 0,0010	0,0063	< 0,0010	0,0017
MoCA	25,1 ± 3,3	26,6 ± 3,3	27,9 ± 2,8	< 0,0010	0,0267	< 0,0010	0,0479
FAB	16,8 ± 1,3	17,0 ± 1,1	17,6 ± 0,8	0,0028	0,5200	0,0012	0,0038
Тест «Рисование часов»	8,6 ± 2,5	7,8 ± 2,9	8,8 ± 2,4	0,1100	–	–	–

Примечание: ввиду отсутствия межгрупповых различий по данным дисперсионного анализа, попарное сравнение групп не проводилось.

Таблица 2
Сравнительный анализ степени снижения внимания и отсроченного воспроизведения у пациентов по группам при повторном визите ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа			p	Значимость различий p при сравнении групп:		
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)		I–II	I–III	II–III
Внимание MoCA	5,3 ± 1,2	5,2 ± 1,4	5,6 ± 0,9	0,200	–	–	–
Внимание MMSE	4,3 ± 1,2	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,7	0,006	0,0075	0,018	0,910
Отсроченное воспроизведение MMSE	1,3 ± 0,7	2,5 ± 0,8	2,6 ± 0,8	< 0,001	< 0,0010	< 0,001	0,880
Отсроченное воспроизведение MoCA	2,6 ± 1,8	3,8 ± 1,6	4,1 ± 1,5	< 0,001	< 0,0010	< 0,001	0,340

Примечание: ввиду отсутствия межгрупповых различий по данным дисперсионного анализа, попарное сравнение групп не проводилось.

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей качества жизни у пациентов по группам при повторном визите ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа			p	Значимость различий p при сравнении групп:		
	I (n = 50)	II (n = 50)	III (n = 46)		I–II	I–III	II–III
Физическое функционирование	81,1 ± 22,7	88,2 ± 14,4	91,3 ± 10,0	0,010	0,060	0,0060	0,230
Роль (физическое) функционирование	63,0 ± 47,4	73,5 ± 42,7	70,7 ± 44,5	0,480	–	–	–
Боль	56,6 ± 22,3	56,5 ± 19,6	57,7 ± 22,4	0,960	–	–	–
Общее здоровье	48,7 ± 12,5	48,5 ± 11,8	51,1 ± 18,0	0,620	–	–	–
Жизнеспособность	49,5 ± 17,7	56,0 ± 11,5	71,5 ± 13,5	< 0,001	0,032	< 0,0010	< 0,001
Социальное функционирование	61,5 ± 22,0	65,8 ± 15,5	73,6 ± 18,7	< 0,001	0,270	< 0,0010	< 0,001
Роль эмоциональное функционирование	66,0 ± 45,9	78,0 ± 40,8	82,6 ± 32,0	0,050	0,170	0,0430	0,540
Психическое здоровье	55,7 ± 15,6	59,0 ± 14,8	66,4 ± 20,3	0,008	0,280	0,0044	0,041

Примечание: ввиду отсутствия межгрупповых различий по данным дисперсионного анализа, попарное сравнение групп не проводилось.

При оценке уровня внимания и отсроченного воспроизведения с использованием нейропсихологических шкал достоверно значимое улучшение было выявлено в следующих разделах: во второй группе при анализе шкалы MMSE в разделах «Внимание» – 29,7 [0,0; 66,7]% ($p < 0,001$); «Отсроченное воспроизведение» – 50,0 [0,0; 200,0]% ($p < 0,001$); «MoCA – отсроченное воспроизведение» – 29,2 [0,0; 150,0]% ($p < 0,001$).

В третьей группе при анализе шкалы MMSE в разделах «Внимание» – 25,0 [0,0; 125,0]% ($p < 0,010$); «Отсроченное воспроизведение» – 50,0 [0,0; 200,0]% ($p < 0,001$); «MoCA – внимание» – 12,0 [0,0; 20,0]% ($p = 0,024$); «Отсроченное воспроизведение» – 25,0 [0,0; 150,0]% ($p < 0,001$).

При проведении сравнительного анализа показателей качества жизни достоверно значимые различия между группами были получены между рядом показателей, что представлено в таблице 3.

При оценке динамики изучаемых показателей при повторном визите у пациентов с ЦБВ во второй и третьей группах достоверно значимо отмечалось улучшение качества жизни в разделах: «Физическое функционирование» – 8,3 [–5,0; 83,8]% ($p < 0,001$) и 25,0 [0,0; 72,7]% ($p < 0,001$); «Роль (физическое) функционирование» – 33,3 [–33,3; 300,0]% ($p < 0,001$) и 33,3 [–100,0; 300,0]% ($p < 0,001$); «Роль эмоциональное функционирование» – 49,99 [0,0; 200,0]% ($p < 0,001$) и 49,99 [0,0; 200,0]% ($p < 0,001$) соответственно. Кроме того, у пациентов третьей группы также отмечалось достоверно значимое улучшение показателей в разделах: «Жизнеспособность» – 31,7 [0,0; 88,9]% ($p < 0,001$); «Социальное функционирование» – 25,0 [0,0; 100,0]% ($p = 0,003$); «Психическое здоровье» – 9,2 [–15,0; 62,5]% ($p = 0,047$). У пациентов первой группы столь значимой динамики изучаемых показателей выявлено не было.

Известно, что нарушение когнитивных функций часто встречается у пациентов с ЦБВ [8, 9, 10]. В нашем исследовании у пациентов наиболее часто наблюдались отсроченное воспроизведение и внимание, и выявлялись в 82,9 и 47,9% случаев соответственно, что соответствует литературным данным [11, 12].

В результате нашего исследования было установлено, что на качество жизни пациентов влияют нарушения внимания и отсроченного воспроизведения.

В своей работе Ю. В. Стурова и соавт. пришли к выводу, что наличие когнитивных нарушений может значимо влиять на качество жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией различного генеза [13]. Однако, по результатам другого исследования, достоверно значимого влияния когнитивных нарушений на качество жизни пациентов выявить не удалось [14].

В исследовании нам удалось подтвердить гипотезу о том, что снижение когнитивных функций является одним из факторов снижения качества жизни пациентов.

Кроме того, снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с ЦБВ было взаимосвязано с выраженностью когнитивных нарушений, по результатам большинства нейропсихологических методик.

Полученные нами данные совпадают с результатами исследования В. Bartali и соавт. [5], в работе которых было описано, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствовал снижению когнитивных функций. В другом исследовании при оценке взаимосвязи между уровнем витамина D в сыворотке крови и когнитивными функциями у здоровых пожилых наблюдали увеличение на 26% вероятности наличия низкого показателя MoCA у лиц с низким уровнем витамина D в сыворотке крови [15]. Литературные данные по вопросу влияние уровня витамина D на когнитивные функции противоречивы.

В корейском исследовании слабости и старения полученная связь между уровнем 25(OH)D и когнитивными функциями не была статистически значимой [16]. В других исследованиях также не удалось установить значимых связей между уровнем витамина D и когнитивными функциями [17, 18].

Полученные нами данные в результате исследования показали, что уровень витамина D в сыворотке крови оказывает влияние на когнитивные функции, что объясняется наличием рецепторов к витамину D в участках нервной системы, ответственных за когнитивные функции [19, 20].

Нами было выявлено, что у пациентов с ЦБВ, принимавших холекальциферол в дозировке 4000 и 8000 МЕ в сутки уровень 25(OH)D в сыворотке крови значимо увеличился, причем только в третьей группе нам удалось получить адекватный уровень 25(OH)D в сыворотке крови у большинства обследуемых (среднее значение 34,26 ± 11,22) ($p < 0,001$).

В двух проведенных исследованиях выявили эффективность при назначении холекальциферола в дозе 4000 МЕ в сутки в течение 3 месяцев [21, 22]. Другое исследование показало, что лечение дефицита витамина D в течение 3 месяцев при приеме холекальциферола в дозе 5000 МЕ в сутки более эффективно, чем 2000 МЕ [23].

По мнению L. Wamberg *et al.* (2013) для увеличения среднего уровня 25(OH)D сыворотки крови с 35 до 110 нмоль/л ($p < 0,00001$) необходимо назначать холекальциферол в дозировке 7000 МЕ в сутки в течение 26 недель [24].

В настоящее время нет единой точки зрения об оптимальной дозе назначения холекальциферола как для профилактики, так и лечения дефицита витамина D [25].

Выводы

1. У пациентов с ЦВБ при оценке когнитивных функций наиболее часто выявлялись нарушения при оценке отсроченного воспроизведения в 82,9% и внимания – в 47,9% случаев.
2. В ходе исследования было установлено, что внимание и отсроченное воспроизведение имеют значимую взаимосвязь с большинством показателей качества жизни, причем наиболее значимые связи наблюдались между: вниманием (MMSE) / физическое функционирование ($r = 0,36; p < 0,001$); вниманием (MMSE) / ролевое эмоциональное функционирование ($r = 0,34; p < 0,001$); вниманием (МОСА) / психическое здоровье ($r = 0,32; p < 0,001$); вниманием (MMSE) / психическое здоровье ($r = 0,33; p < 0,001$).
3. При повторном визите, анализируя динамику уровня внимания и отсроченного воспроизведения у пациентов второй и третьей группы, наиболее достоверно значимое улучшение было выявлено при анализе шкалы MMSE в разделе «Отсроченное воспроизведение» – 50,0 [0,0; 200,0]% ($p < 0,001$).
4. При повторном визите у пациентов с ЦВБ во второй и третьей группах наиболее достоверно значимо отмечалось улучшение качества жизни при оценке по шкале опросника SF-36 в разделе «Ролевое эмоциональное функционирование» – 49,99 [0,0; 200,0]% ($p < 0,001$).
5. Наше исследование показало, что назначение холекальциферола (ДЕТРИМАКС 2000 и ДЕТРИМАКС АКТИВ) позволяет улучшить качество жизни пациентов с цереброваскулярной болезнью.

Список литературы / References

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю. и др. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ. 2016: 536. Sushlina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu. et al. Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention. M.: MEDpress-inform. 2016: 536 p. (In Russ.)
2. Янисhevский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю. и др. Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; (Т. 117, № 12–2): 78–86. Yanishevskii S.N., Tsygan N.V., Golokhvastov S.Yu. et al. Modern protection strategies for hypoxic-ischemic brain damage. Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; (Vol. 117, No. 12–2): 78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712278-86>
3. Лобзин С.В., Ицкович И.Э., Лунина М.Д. и др. Венозные дисгемии и когнитивный дефицит у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2013; (№ 5–2): 12–18. Lobzin S.V., Itskovich I.E., Lunina M.D. et al. Venous dysgемias and cognitive deficits in patients with dyscirculatory encephalopathy. Bulletin of the I.I. Mechnikov NWSMU. 2013; (No. 5–2): 12–18. (In Russ.)
4. Annweiler C., Dursun E., Féron F. et al. Vitamin D and cognition in older adults: up dated international recommendations. Journal of Internal Medicine. 2015; (Vol. 277, № 1): 45–57. <https://doi.org/10.1111/joim.12279>
5. Bartali B., Devore E., Grodstein F., Kang J.H. Plasma vitamin D levels and cognitive function in aging women: The nurses' health study. Journal of nutrition, health & aging. 2014; (Vol. 18, No. 4): 400–406. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0409-9>

Сведения об авторах

Перова Евгения Михайловна, аспирант кафедры неврологии им. академика С.Н. Давиденкова¹. ORCID: 0000-0001-9031-0376

Шварцман Григорий Исаакович, д.м.н., доцент, проф. кафедры неврологии им. академика С.Н. Давиденкова¹. ORCID: 0000-0001-7657-8181

Ерашева Елена Владимировна, к.м.н., врач-невролог². ORCID: 0000-0002-7800-1105

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Перова Евгения Михайловна. E-mail: p01081981@yandex.ru

Для цитирования: Перова Е.М., Шварцман Г.И., Ерашева Е.В. Оценка влияния внимания и отсроченного воспроизведения на качество жизни у пациентов с цереброваскулярной болезнью на фоне приема различных доз холекальциферола. Медицинский алфавит. 2021; (22): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-37-41>

6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ. 2017: 352. Sushlina Z.A., Varakin Yu. Ya. Clinical guidelines for the early diagnosis, treatment and prevention of vascular diseases of the brain. M.: MEDpress-inform. 2017: 352 p. (In Russ.)
7. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008; (Vol. 117, No. 4): 503–511. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.706127>
8. Яно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2005; (Т. 105, № 2): 13–17. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. The syndrome of moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov. 2005; (Vol. 105, No. 2): 13–17. (In Russ.)
9. Захаров В.В., Савушкина И.Ю. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2011; (2): 108–112. Zakharov V.V., Savushkina I.Yu. Diagnosis and treatment of cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. Russian Medical Journal. 2011; (2): 108–112. (In Russ.)
10. Шварцман Г.И., Перова Е.М., Чистова И.В., Юркина Е.А. Оценка эффективности применения витамина D₃ (холекальциферола) в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с цереброваскулярной болезнью. Лечащий врач. 2019; (12): 59–63. Shvartsman G.I., Pervova E.M., Chistova I.V., Yurkina E.A. Evaluation of the effectiveness of vitamin D₃ (cholecalciferol) in the correction of cognitive disorders in patients with cerebrovascular disease. The Attending Physician. 2019; (12): 59–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295OS.2019.62.17.010>
11. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: ООО Группа Ремедиум. 2014: 187. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive disorders. M.: ООО The Remedium Group. 2014: 187 p. (In Russ.)
12. Andriuta D., Roussel M., Barbay M. et al. Differentiating between Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment: Is the "Memory Versus Executive Function" Contrast Still Relevant? J Alzheimers Dis. 2018; (Vol. 63, No. 2): 625–633. <https://doi.org/10.3233/JAD-171097>
13. Стурова Ю.В., Баранцевич Е.Р., Посохина О.В., Вербицкая Е.В. Исследование нейропсихологического статуса и качества жизни у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Научный вестник здравоохранения Кубани. 2014; (4–34): 26–40. Sturova Yu.V., Barantsevich E.R., Posokhina O.V., Verbitskaya E.V. Investigation of the neuropsychological status and quality of life in patients with dyscirculatory encephalopathy. Scientific Bulletin of Kuban Health Care. 2014; (4–34): 26–40. (In Russ.)
14. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при лёгких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина. Неврологический журнал. 2009; (3): 49–54. Voznesenskaya T.G. Emotional-affective and behavioral disorders in mild and moderate cognitive disorders. Experience of using memantine. Neurological Journal. 2009; (3): 49–54. (In Russ.)
15. Pavlovic A., Abel K., Barlow C.E. et al. The association between serum vitamin d level and cognitive function in older adults: Cooper Center Longitudinal Study. Preventive Medicine. 2018; (Vol. 113): 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.05.010>
16. Lee D.H., Chon J., Kim Y. et al. Association between vitamin D deficiency and cognitive function in the elderly Korean population. Medicine. 2020; (Vol. 99, No. 8): e19293. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019293>
17. Byrn M.A., Sheehan P.M. Serum 25(OH)D and Cognition: A Narrative Review of Current Evidence. Nutrients. 2019; (Vol. 11): 729. <https://doi.org/10.3390/nu11040729>
18. Olsson E., Byberg B., Karlstrom T. et al. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: An 18-y follow-up study in community-living old men. American Journal of Clinical Nutrition. 2017; (Vol. 105): 936–943. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.141531>
19. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А. и др. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. Вопросы питания. 2017; (Т. 86, № 2): 47–62. Kodentsova V.M., Mendel O.I., Khotimchenko S.A. et al. Physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. The current state of the problem is nutrition issues. 2017; (Vol. 86, No. 2): 47–62. (In Russ.)
20. Громова О.А., Торшин И.Ю.; под ред. Гусева Е.И., Захаровой И.Н. Витамин D – смена парадигмы. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа. 2018: 576. Gromova O.A., Torshin I.Yu.; Edited by. Guseva E.I., Zakharova I.N. Vitamin D – paradigm shift. M.: Publishing House GEOTAR-Media. 2018: 576 p. (In Russ.)
21. Aloia J., Bajadjevski T., Yusupov E. et al. The relative influence of calcium intake and vitamin D status on serum parathyroid hormone and bone turnover biomarkers in a double-blind, placebo-controlled parallel group, longitudinal factorial design. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; (Vol. 95, No. 7): 3216–3224. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1294>
22. Harris S.S., Pittas A.G., Palermo N.J. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. Diabetes Obes. Metab. 2012; (14): 789–794. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01605.x>
23. Diamond T., Wong Y.K., Golombick T. Effect of oral cholecalciferol 2000 versus 5000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency. Osteoporos. Int. 2013; (24): 1101–1105. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1944-7>
24. Wamberg L., Pedersen S.B., Richelsen B., Reinmark L. The effect of high-dose vitamin D supplementation on calcitropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin D: Results from a randomized controlled study. Calcif. Tissue Int. 2013; (93): 69–77. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9729-3>
25. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Способы коррекции недостаточности витамина D у населения. Российский медицинский журнал. 2020; (1): 29–34. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Methods of correction of vitamin D deficiency in the population. Russian Medical Journal. 2020; (1): 29–34. (In Russ.)

Статья поступила / Received 18.08.21

Получена после рецензирования / Revised 09.09.21

Принята к публикации / Accepted 10.09.21

About authors

Pervova Evgeniya M., postgraduate student at Dept of Neurology n.a. academian S.N. Davidenkov¹. ORCID: 0000-0001-9031-0376

Shvartsman Grigoriy I., DM Sci, professor at Dept of Neurology n.a. academian S.N. Davidenkov¹. ORCID: 0000-0001-7657-8181

Erasheva Elena V., PhD Med, neurologist². ORCID: 0000-0002-7800-1105

¹North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²City Consultative and Diagnostic Medical Centre No. 1, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Pervova Evgeniya M. E-mail: p01081981@yandex.ru

For citation: Pervova E.M., Shvartsman G.I., Erasheva E.V. Assessment of influence of attention and delayed reproduction on quality of life in patients with cerebrovascular disease on background of taking various doses of cholecalciferol. Medical alphabet. 2021; (22):37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-37-41>



И. В. Дамулин

Современные представления об организации центральной нервной системы: коннектом человека и нейронные сети

И. В. Дамулин¹, А. А. Струценко²



А. А. Струценко

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Систематизировать современные представления о структурно-функциональной организации деятельности центральной нервной системы (ЦНС) и значимости разработки концепции коннектома человека.

Основные положения. Значительные успехи в понимании организации работы ЦНС в норме и при различных патологических состояниях были достигнуты после внедрения вначале в научную, а затем и в клиническую практику методов структурной и функциональной нейровизуализации. В последнее время при изучении психоневрологической сферы особое внимание

уделяется нейронным сетям. Одним из успехов в этой области является построение коннектома человека – системы структурных и функциональных связей между различными церебральными отделами, состояние которых оценивается при помощи мультимодальных методов функциональной нейровизуализации. Таким образом, развитие наук о мозге вышло на совершенно иной уровень – уровень системной психоневрологии, когда имеющиеся процессы анализируются комплексно, с привлечением специалистов в разных областях – неврологии, психиатрии, лучевой диагностики, математики и др. Коннектом человека является в своей основе биологической системой, поэтому, хотя аналогия с искусственным интеллектом и прослеживается, она занимает далеко не первое место. В основе функционирования коннектома человека лежит принцип параллельной, а не последовательной обработки информации. С учетом присущей головному мозгу (во всяком случае, его некоторым отделам) способности к генерации спонтанных неритмичных осцилляций, это приводит к осуществлению базового принципа функционирования ЦНС – минимизации энергозатрат. Кроме того, наличие спонтанных неритмичных осцилляций (принцип неопределенности), вероятно, и лежит в основе присущей человеку способности к интуитивному мышлению, выработке новых идей. Состояние коннектома в покое определяется прошлым опытом, длительностью внешних воздействий, возрастом. Он влияет на характер и степень выраженности нейропластических процессов, а также, в частности, на эффективность тех или иных фармакологических препаратов у данного индивидуума. При этом конечный итог нейропластических изменений может носить разный характер. Он может быть благоприятным для организма (так называемая адаптивная пластичность), никак не влияя на организм либо даже иметь негативный результат (так называемая мальадаптивная нейропластичность). У детей подобные мальадаптивные проявления носят менее выраженный характер. В настоящее время активно изучаются аппаратные методы воздействия на коннектом. Так, например, было показано, что структура коннектома в состоянии покоя может меняться после проведения транскраниальной магнитной стимуляции. Дальнейшие исследования этой проблемы позволят открыть новые возможности для изучения деятельности столь сложно организованной системы как головной мозг – в норме и при различных патологических состояниях – и разработать более эффективные методы нейрореабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейронные сети, коннектом человека, системная психоневрология, мальадаптивная нейропластичность, восстановление двигательных функций после инсульта, трансколлазальная ингибция, мультисенсорная интеграция, мальадаптивный эффект кросс-модальной пластичности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contemporary concept about organization of central nervous system: human connectome and neural networks

I. V. Damulin¹, A. A. Strutzenko²

¹Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction
 Psychiatry n.a. V.P. Serbsky, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim. To systematize contemporary concept about the structural and functional organization of the central nervous system (CNS) and the importance of developing the concept of the human connectome.

Main concepts. Significant progress in understanding the organization of the CNS in normal and in various pathological conditions was achieved after the introduction of structural and functional neuroimaging methods first into scientific and then into clinical practice. Recently, when studying the neuropsychiatric sphere, special attention has been paid to neural networks. One of the achievements in this field is the construction of the human connectome – a system of structural and functional connections between various cerebral areas, the state of which is assessed using multimodal methods of functional neuroimaging. Thus, the development of brain sciences has reached a completely different level – the level of systemic psychoneurology, when the existing processes are analyzed comprehensively, with the involvement of specialists in various fields – neurology, psychiatry, neuroimaging, mathematics, etc. The human connectome is basically a biological system, therefore, although the analogy with artificial intelligence can be traced, it does not take the first place. The functioning of the human connectome is based on the principle of parallel, rather than sequential, information processing. Taking into account the inherent ability of the brain (at least, some of its areas) to generate spontaneous non-rhythmic oscillations, this leads to the implementation of the basic principle of the functioning of the CNS – minimizing energy consumption. In addition, the presence of spontaneous non-rhythmic oscillations (the principle of uncertainty) probably underlies the inherent human ability to intuitively think, develop new ideas. The state of the connectome in a rest is determined by past experience, the duration of external influences, and age. It affects the nature and severity of neuroplastic processes, as well as, in particular, the effectiveness of certain pharmacological drugs in a given individual. At the same time, the final result of neuroplastic changes may be of a different nature. It can be favorable for the body (the so-called adaptive plasticity), do not affect the body in any way, or even have a negative result (the so-called maladaptive neuroplasticity). In children, such maladaptive manifestations are less pronounced. Currently, hardware methods of influencing the connectome are being actively studied. For example, it was shown that the structure of the connectome in a rest state can change after transcranial magnetic stimulation. Further studies of this problem will open up new opportunities for studying the activity of such a complex organized system as the brain – in normal and in various pathological conditions – and to develop more effective methods of neurorehabilitation.

KEY WORDS: neural networks, human connectome, systemic neuropsychiatry, maladaptive neuroplasticity, motor recovery after stroke, transcallosal inhibition, multisensory integration, maladaptive effect of crossmodal plasticity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Успехи в понимании организации работы центральной нервной системы (ЦНС) в норме и при различных патологических состояниях были достигнуты во второй половине XX века после внедрения вначале в научную, а затем и в клиническую практику методов структурной и функциональной нейровизуализации. С помощью этих методов появилась возможность прижизненно оценивать не только структурные, но и функциональные изменения, связанные с церебральным метаболизмом и кровотоком. При этом в последнее время при изучении психоневрологической сферы особое внимание уделяется нейронным сетям: связям как на микроуровне между отдельными нейронами, так и на макроуровне – между различными отделами головного мозга. Существующие нейронные сети, определяющие в том числе когнитивные и социальные функции человека, различаются по своим пространственным и временным характеристикам. Одним из успехов в этой области является построение коннектома человека – системы структурных и функциональных связей между различными церебральными отделами, состояние которых оценивается при помощи мультимодальных методов функциональной нейровизуализации [1–4]. Таким образом, развитие наук о мозге вышло на совершенно иной уровень – уровень *системной психоневрологии*, когда имеющиеся процессы анализируются комплексно, с привлечением специалистов в разных областях – неврологии, психиатрии, лучевой диагностики, математики и др.

Нейронные сети и коннектом человека

Коннектом человека является в своей основе биологической системой, поэтому, хотя аналогия с искусственным интеллектом и прослеживается, она занимает далеко не первое место. В основе функционирования коннектома человека лежит принцип параллельной, а не последовательной обработки информации. С учетом присущей головному мозгу (во всяком случае, его некоторым отделам) способности к генерации спонтанных неритмичных осцилляций, это приводит к осуществлению базового принципа функционирования ЦНС – минимизации энергозатрат. Кроме того, наличие спонтанных неритмичных осцилляций (принцип неопределенности), вероятно, и лежит в основе присущей человеку способности к интуитивному мышлению, выработке новых идей. Косвенным подтверждением этому факту служит и то, что флуктуации в покое далеко не всегда коррелируют с флуктуациями, возникающими в ответ на предъявление внешних стимулов.

В основе функционирования ЦНС лежит комплексная система связей, структурная основа которой обеспечивается более чем 86–100 миллиардами нейронов и квадриллионом синапсов с пропускной способностью, эквивалентной триллиону бит в секунду [5, 6]. Ключевое значение имеет тот факт, насколько успешно передается информация как между нейронами близко расположенными, так и между нейронами, располагающимися на расстоянии [2]. При этом та или иная зона головного мозга может играть разную по значимости роль при выполнении той или иной функции, а связи между различными корковыми зонами в значительной степени обуславливаются генетическими и возрастными факторами. Возникновение заболеваний также приводит к изменению

этих связей. При этом связанное с предъявляемыми когнитивными заданиями изменение активности тех или иных зон головного мозга может не только увеличиваться, что вполне ожидаемо, исходя из общепринятой точки зрения, но и снижаться, что объяснить бывает крайне сложно, если исходить из этой общепринятой точки зрения [7, 8].

Однако все обстоит и не столь однозначно, и гораздо более сложно. Под функциональными связями обычно понимаются связи, выявляемые, по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), в состоянии покоя, под эффективными – связи, выявляемые при выполнении заданий (то есть при реагировании на стимулы) [9]. Поэтому функциональные связи являются лишь отражением статистической зависимости между различными церебральными зонами, а эффективные – отражают влияние одних церебральных зон на другие. Эффективные связи имеют более важное биологическое и информационное значение, чем связи функциональные. При этом связи в состоянии покоя отличны от возникающих связей при выполнении заданий, в частности, связанных с движением [9]. Проблема усложняется еще больше, если учитывать и то, что функционирование различных корковых зон в значительной степени зависит от наличия так называемых слабых связей. Так, было показано, что более высокий уровень интеллекта определяется не столько более сильными связями в рамках коннектома человека, а наличием многочисленных слабых связей между располагающимися на значительном расстоянии церебральными структурами [10]. Это служит еще одним подтверждением глобального принципа функционирования головного мозга – достижения цели (передачи информации) с минимальными энергетическими затратами. Помимо корковых зон, в функционировании нейронных сетей головного мозга важное значение имеют и субкортикальные структуры, обеспечивающие комплексность церебральных реакций.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время все большее значение придается не функциональной сегрегации, то есть специализации тех или иных областей головного мозга, а функциональной интеграции [2, 11], в том числе и на уровне синапсов [12]. В значительной мере это связано с тем, что сама по себе узкая специализация церебральных структур не может объяснить весь существующий спектр церебральных реакций в ответ на меняющиеся условия внутренней и внешней среды. В частности, когнитивные процессы, обеспечивающие двигательные, зрительные, эмоциональные и другие функции, характеризуются высокой динамичностью и способностью к системной интеграции [13]. В то же время обеспечение гомеостатических параметров, критически важных для жизнедеятельности организма, требует наличия жестко функционирующих структурных связей, в частности, между ядрами среднего мозга, моста, продолговатого мозга и передними отделами головного мозга, а также средними отделами ядра шва и средне-височными отделами [14]. Также значительная роль в этом процессе придается амигдале и ее связям [14].

В настоящее время при изучении процессов, происходящих в ЦНС, как при выполнении тех или иных заданий, так и в покое, большое значение придается так называемым хабам, которые, являясь действительно центрами в подобной

топологической структуре, характеризуются повышенными энергическими потребностями (более высоким уровнем регионарного мозгового кровотока, аэробного гликолиза) и наличием большого числа протяженных и, как считается, более эффективных («биологически ценных») связей [15, 16]. Функциональное значение этих центров связано с осуществлением интегративных информационных процессов и адаптивного поведения. Весьма показательной является роль, которую играет поражение хабов при различных по генезу психоневрологических расстройствах. В настоящее время показано, что при некоторых психоневрологических заболеваниях, включая, например, болезнь Альцгеймера и шизофрению, поражение этих центров носит наиболее значительный характер [15, 17]. Кроме того, при этих заболеваниях отмечается и избирательное поражение определенных корковых зон – височных долей при болезни Альцгеймера и височных и лобных долей при шизофрении [17].

Спонтанные осцилляции и коннектом человека

Интеллект в значительной степени определяется структурной организацией головного мозга и характером активации тех или иных церебральных отделов в состоянии покоя [11, 18]. Внешние стимулы лишь в некоторой степени влияют на уровень активации церебральных структур, а соотношение «сигнал/шум» при выполнении двигательных, сенсорных или когнитивных тестов в большинстве случаев имеет крайне низкую величину [11]. При этом, как свидетельствуют результаты исследований с использованием методов функциональной нейровизуализации, выполнение, например, арифметических операций в уме практически не меняет уровень общего церебрального энергопотребления [11].

Само по себе состояние церебрального покоя является активным процессом, на который затрачивается большая часть энергии, образующейся в тканях головного мозга. И именно это состояние покоя в значительной мере определяет характер реагирования на внешние стимулы. При этом состоянию покоя придается особое значение в осуществлении нейропластических процессов [11], оно определяет и усиливает реагирование всей системы нейронных связей головного мозга на внешние стимулы и воздействия [19]. Для состояния покоя характерны флуктуации, регистрируемые при помощи режима BOLD (*англ.* Blood Oxygen Level-Dependent) фМРТ головного мозга. При этом сам по себе BOLD-режим фМРТ непосредственно не измеряет степень нейрональной активности, этот метод регистрирует изменения церебральной перфузии, определяемые данной активностью.

Интенсивность флуктуаций сигнала в покое носит менее значительный характер у подростков и стариков, а их положительная корреляция отмечается с результатами выполнения когнитивных тестов [20]. Было показано, что изменения состояния покоя у лиц среднего возраста в условиях депривации сна по некоторым своим проявлениям напоминают изменения, присущие пожилым [21]. При этом сама по себе депривация сна неблагоприятно сказывается в первую очередь на регулирующих функциях, которые связывают с функционированием передних отделов головного мозга [22].

Регулирующие функции представляют собой высокоорганизованные когнитивные процессы, в основном связанные с лобными долями головного мозга (префронтальной корой), обеспечивающие контролирование менее высокоорганизованных когнитивных функций и направленные в первую очередь на достижение поставленной перед индивидуумом цели. Как свидетельствуют полученные данные, активация префронтальных структур при выполнении тестов на регулирующие функции в значительной мере определяется уровнем их исходной активации в покое [23]. Среди целого ряда разнообразных факторов, определяющих активацию этих зон в покое, определенное значение имеет влияние мозжечковых структур. Так, имеются довольно тесные функциональные связи между флюктуирующей активацией в покое определенных (немоторных) зон мозжечка и активацией в покое префронтальной коры, обеспечивающей осуществление регулирующих функций [24], а снижение активирующих влияний мозжечка на префронтальную кору показано, например, с использованием различных методик МРТ при шизофрении [25].

Влияние на выраженность и характер нейронных связей оказывают разные факторы. Так, на фоне кофеина отмечается снижение связей моторной и сенсорной коры, однако изменения состояния коннектома покоя в целом носят разнонаправленный характер, что обусловлено различным характером влияния кофеина на метаболизм нейронов и регионарный церебральный кровоток [26, 27].

Следует заметить, что, по некоторым данным, флуктуации коннектома в покое не коррелируют вовсе либо коррелируют отрицательно с изменениями активности при выполнении заданий [28, 29]. Появление подобных отрицательных корреляций между состоянием покоя и активностью при предъявлении тестов связывают с процессами старения [29]. В особой мере это касается церебральных зон, связанных с двигательными функциями, – дорсолатеральной и медиальной префронтальной корой, а также некоторыми отделами затылочной зрительной коры.

Диапазон частот, в которых происходят флуктуации в покое, низкий: от 0,01 до 0,10 Гц. При этом состояние нейронных связей головного мозга (то есть собственно коннектома) в покое и определяет целый ряд функций – когнитивных и поведенческих. В этом процессе значительная роль придается спонтанно возникающим осцилляциям, которые, как считается, могут лежать в основе процесса выработки новых идей [30].

Мальадаптивная нейропластичность

Состояние коннектома в покое определяется прошлым опытом, длительностью внешних воздействий, возрастом, причем возрастной фактор весьма существенно влияет на характер и степень выраженности нейропластических процессов, уровень эффективности тех или иных фармакологических препаратов у данного индивидуума, а также на эффективность реабилитационных мероприятий.

Под нейропластичностью понимается способность ЦНС адаптироваться к изменениям в процессе развития или при повреждениях [31]. На системном уровне процессы нейропластичности проявляются способностью вырабатывать

новые стратегии, создавать новые связи или менять выраженность уже существующих связей между различными отделами головного мозга при выполнении тех или иных задач, на клеточном – изменять функциональные и структурные свойства клеточных мембран, синапсов, дендритов и аксонов. В последнее время все большее значение в этом процессе придается и глиальным элементам [32]. Однако конечный итог нейропластических изменений может носить различный характер [31, 33]. Он может быть благоприятным для организма (так называемая адаптивная пластичность), никак не влияя на организм, либо даже иметь негативный результат (так называемая мальадаптивная нейропластичность).

В частности, после перенесенного инсульта активация гомотопных зон здорового полушария, связанная в том числе и с формированием новых синапсов, должна усиливать способность непораженных конечностей к приобретению новых навыков и компенсации имеющегося дефекта [34]. В практической деятельности при проведении реабилитационных мероприятий обычно на этом предположении фокусируется особое внимание, подчеркивается необходимость как можно более раннего использования непораженных конечностей. Однако все обстоит не столь однозначно.

Подобная компенсация в ряде случаев может приводить к декомпенсирующему пациента обучению в виде неиспользования пораженных паретичных конечностей в быту и других видах практической деятельности [34, 35]. Причем преимущественное использование непораженных конечностей может возникать даже при небольшой выраженности пареза. Активация здорового, непораженного полушария головного мозга хотя и облегчает процесс восстановления утраченных функций, однако возникающий в итоге центральный паттерн двигательной активности носит отличный от нормального паттерна характер [33]. Кроме того, наличие этого патологического паттерна начинает замедлять или вообще делает невозможным последующий возврат к нормальному двигательному паттерну.

Также возникновение чрезмерно усиленной активности здорового полушария через механизмы межполушарного ингибирования может приводить к ингибированию активности пораженного полушария, в особой мере активности клеточных элементов в перинфарктной зоне, что было показано как в эксперименте, так и при изучении постинсультных процессов у человека [34, 35]. Результатом является менее успешное восстановление утраченных двигательных функций. Следует заметить, что уровень мальадаптивного воздействия механизма транскортекстального ингибирования зависит и от степени пареза – он выше при менее выраженном парезе [36]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что ингибирование с помощью транскраниальной магнитной стимуляции дорсальной премоторной коры здорового полушария приводит к лучшему восстановлению утраченных вследствие инсульта двигательных функций в паретичной руке [37]. Однако и сама по себе чрезмерная и ранняя активация пораженных конечностей может приводить к увеличению зоны инфаркта [34].

Мальадаптивный эффект нейропластичности обсуждается также и при сенсорных нарушениях центральной природы, в рамках концепции кросс-модальной пластичности [38]. Эта

проблема представляется не менее, а может быть, и более сложной, чем вопросы нейропластичности, ограниченные рамками двигательной системы или затрагивающие сенсорную интеграцию. В случае нарушения одной из модальностей, в первую очередь слуховой или зрительной, другие сенсорные модальности берут на себя компенсацию возникшего дефекта. Как результат, у индивидуума сохраняется способность адаптироваться к окружающей среде и потенциально остаются возможности для восстановления функций в пострадавшей сенсорной модальности. Однако эти нейропластические процессы одновременно могут носить и мальадаптивный характер, негативно сказываясь на сохранении сенсорных функций и препятствуя процессам оптимального восстановления [38]. И здесь многое зависит от возраста – у детей подобные мальадаптивные проявления носят менее выраженный характер.

Таким образом, проблема мальадаптивной нейропластичности существует, и она довольно сложна. Механизмы, участвующие в ее осуществлении, многочисленны, включая клеточные взаимодействия на уровне «нейрон – глия» [32]. Рассматривая проблему инсульта и реабилитационных мероприятий в постинсультном периоде, следует подчеркнуть, что проблема мальадаптивной нейропластичности не исключает значимость нейрореабилитации. Это абсолютно неверно. Ключевой вопрос: почему в ряде случаев нейропластичность может носить мальадаптивный характер? Если рассматривать двигательный постинсультный дефект и характер его восстановления, то вопрос заключается не в довольно простых объяснениях мальадаптации (избыточная нагрузка на перинфарктную зону или выработка неверного двигательного паттерна), а в том, что в случае неоправданно грубого вмешательства в столь сложную систему, интегрирующую двигательные и сенсорные функции / передачу информации в ЦНС, может возникнуть дефект заложенных в ней изначально механизмов компенсации. Правильная оценка этого фактора может привести к переводу нейрореабилитации на совершенно новый уровень – уровень точной науки. И в конечном итоге способствовать более существенной помощи больным.

Внешние влияния на коннектом человека

В настоящее время активно изучаются аппаратные методы воздействия на коннектом человека. Так, например, было показано, что структура коннектома в состоянии покоя может меняться после проведения транскраниальной магнитной стимуляции [39]. Результаты исследований по влиянию длительного использования мобильных телефонов на структуру коннектома человека на сегодняшний день отсутствуют. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что пожилые люди, длительно пользующиеся мобильными телефонами в течение дня, имеют и более высокий уровень когнитивных функций [40] (работа проводилась в Сингапуре, она была спонсирована рядом добровольных благотворительных организаций: Geylang East Home for the Aged, Thye Hua Kwan Moral Society, Presbyterian Community Services). К слову, авторы, рассматривая данную проблему – благоприятно или неблагоприятно влияет использование мобильных телефонов на когнитивную сферу, сами отмечают неоднозначность су-

шествующих к тому времени (2011 год) представлений. Еще в одной обзорной работе, опубликованной примерно в то же время [41] (основной спонсор этой работы – Finnish National Technology Agency [Tekes]), подчеркивается, что влияние мобильных телефонов на когнитивную и поведенческую сферу носит целиком функциональный характер. При этом авторы вскользь замечают их влияние на биоэлектрическую активность головного мозга.

Имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие о существенном ухудшении памяти у изучаемых животных под действием излучения, продуцируемого мобильными телефонами [42] (исследование было спонсировано Swedish Council for Working-life and Social Research; Hans and Marit Rausing Charitable Foundation). При этом, как показало дальнейшее наблюдение за экспериментальными животными, происходит нарушение гематоэнцефалического барьера [43].

С учетом низкочастотного спектра аспонтанной активности коннектома человека в покое, открытой в последнее время, данный факт представляется крайне важным. В исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, в которое были включены студенты-медики, среди пользующихся часто мобильными телефонами был выявлен высокий процент лиц, страдающих головными болями, снижением концентрации внимания, нарушениями памяти и сна [44]. Оценка влияния на коннектом в данном исследовании не проводилась. Имеются данные, свидетельствующие о связи между использованием мобильных телефонов и риском развития мужского бесплодия, что связывают с центральными нейроэндокринными расстройствами, возникающими под действием радиочастотного излучения [45, 46].

Индивидуальная уникальность коннектома человека

Результаты методов нейровизуализации свидетельствуют о том, что даже у клинически здоровых людей имеются значительные различия по структурным и функциональным характеристикам головного мозга [47]. На основании результатов, полученных с помощью методов функциональной нейровизуализации, имеется возможность классифицировать индивидуумов, например, по возрасту. При этом сама структура нейронных связей имеет определенные индивидуальные особенности строения, варьирующие от индивидуума к индивидууму [47, 48], что позволяет рассматривать ее как своеобразные и уникальные отпечатки пальцев [49, 50]. Эти индивидуальные особенности коннектома лежат в основе весьма точной идентификации конкретного индивидуума среди большой группы лиц – и по данным повторных исследований, проведенных в динамике, и по результатам выполнения конкретных заданий и тестов, и даже по состоянию коннектома покоя [49].

Следует заметить, что различные участки головного мозга характеризуются существенной индивидуальной вариабельностью. Так, гетеромодальная ассоциативная кора характеризуется более значительной вариабельностью по своим функциональным связям, чем унимодальная, в частности, сенсомоторная кора [47]. Наиболее выражены индивидуальные особенности лобно-теменных связей [49],

которым придается особая роль в осуществлении регулирующих функций в частности [51] и интеллекта в целом [52]. Как было показано, индивидуальные различия по характеру спонтанной активности головного мозга в покое могут лежать в основе различий в характере реагирования на внешние стимулы [47, 53]. Таким образом, выявленные индивидуальные особенности коннектома, как считается, могут объяснять и различия в характере реагирования и поведения индивидуума, а детальная оценка лобно-теменных связей – классифицировать различные группы людей в соответствии с их ожидаемым или прогнозируемым поведением (так называемый поведенческий фенотип) [49].

Важным моментом, влияющим на состояние нейронных связей головного мозга, то есть коннектом, является возраст. Было показано, что пик активности (сила связей, топологическая эффективность и т.п.) достигается на третьем десятилетии жизни [54]. Затем происходит снижение интенсивности нейронных связей, а также меняется их характер. Так, наиболее активно снижается активность хабов, узловых элементов, в лобных отделах головного мозга [54]. Нелинейные диспропорциональные изменения в основном захватывают участки коннектома, локализованные в префронтальной и височной коре, а выраженность связей между этими зонами наиболее существенно снижается при старении [54]. Можно предположить, что при физиологическом старении интенсивность связей существенно не меняется, сопровождаясь уменьшением числа ошибок в процессе передачи информации. Однако достигается это в основном за счет уменьшения спонтанных аритмичных осцилляций, что, в свою очередь, приводит к снижению творческих способностей (генерации новых, необычных и нетривиальных идей).

Заключение

Таким образом, современные успехи в области нейронаук в значительной степени связаны с пониманием строения иерархически организованной и динамичной системы – нейронных сетей (коннектома человека). Подобный подход дал возможность взглянуть, как функционирует ЦНС, какие механизмы обеспечивают весь комплекс поведенческих и когнитивных реакций в норме и при патологии. Причем структуры, формирующие нейронные сети, имеются уже у новорожденного, в дальнейшем, по мере развития, происходит их все более тонкая настройка. Нарушения этих связей приводят к развитию феномена разобщения. Дальнейшие исследования этой проблемы позволят открыть новые возможности для изучения деятельности столь сложно организованной системы, как головной мозг, в норме и при различных патологических состояниях и разработать более эффективные методы нейрореабилитации.

Список литературы / References

1. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10 (3): 186–198. DOI: 10.1038/nrn2575.
2. Collin G., van den Heuvel M.P. The ontogeny of the human connectome. *The Neuroscientist*. 2013; 19 (6): 616–628. DOI: 10.1177/1073858413503712.
3. Petersen S.E., Sporns O. Brain networks and cognitive architectures. *Neuron*. 2015; 88 (1): 207–219. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.027.
4. van den Heuvel M.P., Bullmore E.T., Sporns O. Comparative connectomics. *Trends in Cognitive Sciences*. 2016; 20 (5): 345–361. DOI: 10.1016/j.tics.2016.03.001.
5. Haken H. The Brain as a Synergetic and Physical System. In: *Selforganization in Complex Systems: The Past, Present, and Future of Synergetics*. Proceedings of the International

- Symposium, Hanse Institute of Advanced Studies, Delmenhorst, Germany, November 13–16, 2012. A. Peister, Wunner G. (Eds.). Delmenhorst: Springer, 2016. P. 147–163.
6. Mears D., Pollard H.B. Network science and the human brain: Using graph theory to understand the brain and one of its hubs, the amygdala, in health and disease. *Journal of Neuroscience Research*. 2016; 94 (6): 590–605. DOI: 10.1002/jnr.23705.
 7. Raichle M.E., Mintun M.A. Brain work and brain imaging. *Annual Review of Neuroscience*. 2006; 29 (1): 449–476. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819.
 8. Raichle M.E., Snyder A.Z. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*. 2007; 37 (4): 1083–1090. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.041.
 9. Rehme A.K., Eickhoff S.B., Grefkes C. State-dependent differences between functional and effective connectivity of the human cortical motor system. *NeuroImage*. 2013; 67: 237–246. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.027.
 10. Santarnecchi E., Galli G., Polizzotto N.R., Rossi A., Rossi S. Efficiency of weak brain connections support general cognitive functioning. *Human Brain Mapping*. 2014; 35 (9): 4566–4582. DOI: 10.1002/hbm.22495.
 11. Snyder A.Z. Intrinsic Brain Activity and Resting State Networks. In: *Neuroscience in the 21st Century. From Basic to Clinical*. Second Edition. D.W. Pfaff, N.D. Volkow (Editors-in-Chief). Ch.51. New York: Springer, 2016. P. 1625–1676.
 12. Gurcan O. Effective connectivity at synaptic level in humans: a review and future prospects. *Biological Cybernetics*. 2014; 108 (6): 713–733. DOI: 10.1007/s00422-014-0619-1.
 13. van den Heuvel M.P., Sporns O. Network hubs in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*. 2013; 17 (12): 683–696. DOI: 10.1016/j.tics.2013.09.012.
 14. Edlow B.L., McNab J.A., Witzel T., Kinney H.C. The structural connectome of the human central homeostatic network. *Brain Connectivity*. 2016; 6 (3): 187–200. DOI: 10.1089/brain.2015.0378.
 15. Crossley N.A., Fox P.T., Bullmore E.T. Meta-connectomics: human brain network and connectivity meta-analyses. *Psychological Medicine*. 2016; 46: 897–907. DOI: 10.1017/S0033291715002895.
 16. Sporns O. The human connectome: a complex network. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1224 (1): 109–125. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05888.x.
 17. Crossley N.A., Mechelli A., Scott J., Carletti F., Fox P.T., McGuire P., Bullmore E.T. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*. 2014; 137 (8): 2382–2395. DOI: 10.1093/brain/awu132.
 18. Hilger K., Ekman M., Fiebach C.J., Basten U. Efficient hubs in the intelligent brain: Nodal efficiency of hub regions in the salience network is associated with general intelligence. *Intelligence*. 2017; 60: 10–25. DOI: 10.1016/j.intell.2016.11.001.
 19. Bell P.T., Shine J.M. Estimating large-scale network convergence in the human functional connectome. *Brain Connectivity*. 2015; 5 (9): 565–574. DOI: 10.1089/brain.2015.0348.
 20. Mak L.E., Minuzzi L., MacQueen G., Hall G., Kennedy S.H., Milev R. The default mode network in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Brain Connectivity*. 2017; 7 (1): 25–33. DOI: 10.1089/brain.2016.0438.
 21. Zhou X., Wu T., Yu J., Lei X. Sleep deprivation makes the young brain resemble the elderly brain: a large-scale brain networks study. *Brain Connectivity*. 2017; 7 (1): 58–68. DOI: 10.1089/brain.2016.0452.
 22. Martella D., Casagrande M., Lupianez J. Alerting, orienting and executive control: the effects of sleep deprivation on attentional networks. *Experimental Brain Research*. 2011; 210 (1): 81–89. DOI: 10.1007/s00221-011-2605-3.
 23. Connolly J., McNulty J.P., Boran L., Roche R.A.P., Delany D., Bokde A.L.W. Identification of resting state networks involved in executive function. *Brain Connectivity*. 2016; 6 (5): 365–374. DOI: 10.1089/brain.2015.0399.
 24. Caulfield M.D., Zhu D.C., McAuley J.D., Servatius R.J. Individual differences in resting-state functional connectivity with the executive network: support for a cerebellar role in anxiety vulnerability. *Brain Structure and Function*. 2015; 221 (6): 3081–3093. DOI: 10.1007/s00429-015-1088-6.
 25. Liu H., Fan G., Xu K., Wang F. Changes in cerebellar functional connectivity and anatomical connectivity in schizophrenia: A combined resting-state functional MRI and diffusion tensor imaging study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011; 34 (6): 1430–1438. DOI: 10.1002/jmri.22784.
 26. Rack-Gomer A.L., Liu J., Liu T.T. Caffeine reduces resting-state BOLD functional connectivity in the motor cortex. *NeuroImage*. 2009; 46 (1): 56–63. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.02.001.
 27. Wu W.-C., Lien S.-H., Chang J.-H., Yang S.-C. Caffeine alters resting-state functional connectivity measured by blood oxygenation level-dependent MRI. *NMR in Biomedicine*. 2014; 27 (4): 444–452. DOI: 10.1002/nbm.3080.
 28. Carbonell F., Bellec P., Shmuel A. Global and system-specific resting-state fMRI fluctuations are uncorrelated: principal component analysis reveals anti-correlated networks. *Brain Connectivity*. 2011; 1 (6): 496–510. DOI: 10.1089/brain.2011.0065.
 29. Wu J.-T., Wu H.-Z., Yan C.-G., Chen W.-X., Zhang H.-Y., He Y., Yang H.-S. Aging-related changes in the default mode network and its anti-correlated networks: A resting-state fMRI study. *Neuroscience Letters*. 2011; 504 (1): 62–67. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.08.059.
 30. Bob P. Chaos, cognition and disordered brain. *Activitas Nervosa Superior*. 2008; 50 (4): 114–117. DOI: 10.1007/bf03379553.
 31. Sharma N., Classen J., Cohen L.G. Neural plasticity and its contribution to functional recovery. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 110 (3rd series). Neurological Rehabilitation. M.P. Barnes and D.C. Good (editors). Ch. 1. Amsterdam etc.: Elsevier, 2013. P. 3–12. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52901-5.00001-0>.
 32. Papa M., De Luca C., Petta F., Alberghina L., Cirillo G. Astrocyte–neuron interplay in maladaptive plasticity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014; 42: 35–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.010>
 33. Takeuchi N., Izumi S.-I. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural Plasticity*. 2012; 2012: 1–9. DOI: 10.1155/2012/359728.
 34. Allred R.P., Jones T.A. Maladaptive effects of learning with the less-affected forelimb after focal cortical infarcts in rats. *Experimental Neurology*. 2008; 210 (1): 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.10.010>
 35. Allred R.P., Cappellini C.H., Jones T.A. The “good” limb makes the “bad” limb worse: experience-dependent interhemispheric disruption of functional outcome after cortical infarcts in rats. *Behavioral Neuroscience*. 2010; 124(1): 124–132. DOI: 10.1037/a0018457.
 36. Bertolucci F., Chisari C., Fregni F. The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2018; 36: 83–97. DOI: 10.3233/RNN-170778.
 37. Ludemann-Podubeczka J., Bosl K., Nowak D.A. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex improves motor function of the affected hand following stroke. *European Journal of Neurology*. 2016; 23: 823–830. DOI: 10.1111/ene.12949.
 38. Heimler B., Weisz N., Collignon O. Revisiting the adaptive and maladaptive effects of crossmodal plasticity. *The Neuroscience*. 2014; 283: 44–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.08.003>
 39. Sours C., Alon G., Roys S., Gullapalli R.P. Modulation of resting state functional connectivity of the motor network by transcranial pulsed current stimulation. *Brain Connectivity*. 2014; 4 (3): 157–165. DOI: 10.1089/brain.2013.0196.
 40. Ng T.P., Lim M.L., Niti M., Collinson S. Long-term digital mobile phone use and cognitive decline in the elderly. *Bioelectromagnetics*. 2011; 33 (2): 176–185. DOI: 10.1002/bem.20698.
 41. Kwon M.S., Hamalainen H. Effects of mobile phone electromagnetic fields: Critical evaluation of behavioral and neurophysiological studies. *Bioelectromagnetics*. 2010; 32 (4): 253–272. DOI: 10.1002/bem.20635.
 42. Nittby H., Grafstrom G., Tian D.P., Malmgren L., Brun A., Persson B.R.R., Salford L.G., Eberhardt J. Cognitive impairment in rats after long-term exposure to GSM-900 mobile phone radiation. *Bioelectromagnetics*. 2008; 29 (3): 219–232. DOI: 10.1002/bem.20386.
 43. Nittby H., Brun A., Eberhardt J., Malmgren L., Persson B.R.R., Salford L.G. Increased blood–brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. *Pathophysiology*. 2009; 16 (2–3): 103–112. DOI: 10.1016/j.pathophys.2009.01.001.
 44. Khan M. Adverse effects of excessive mobile phone use. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2008; 21 (4): 289–293. DOI: 10.2478/v10001-008-0028-6.
 45. Derias E.M.B., Stefanis P., Drakeley A., Gazvani R., Lewis-Jones D.I. Growing concern over the safety of using mobile phones and male fertility. *Archives of Andrology*. 2006; 52 (1): 9–14. DOI: 10.1080/01485010500203717.
 46. Fejes I., Zavaczki Z., Koloszar S., Szallosi J., Daru J., Kovacs L., Pal A. Hypothesis: safety of using mobile phones on male fertility. *Archives of Andrology*. 2007; 53 (2): 105–106. DOI: 10.1080/01485010600915202.
 47. Mueller S., Wang D., Fox M.D., Yeo B.T.T., Sepulcre J., Sabuncu M.R., Shafee R., Lu J., Liu H. Individual variability in functional connectivity of the human brain. *Neuron*. 2013; 77 (3): 586–595. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.12.028.
 48. Stevens W.D., Spreng R.N. Resting-state functional connectivity MRI reveals active processes central to cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. 2014; 5 (2): 233–245. DOI: 10.1002/wcs.1275.
 49. Finn E.S., Shen X., Scheinost D., Rosenberg M.D., Huang J., Chun M.M., Papademetris X., Constable R.T. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nature Neuroscience*. 2015; 18 (11): 1664–1671. DOI: 10.1038/nn.4135.
 50. Hahn A., Kranz G.S., Sladky R., Ganger S., Windischberger C., Kasper S., Lanzenberger R. Individual diversity of functional brain network economy. *Brain Connectivity*. 2015; 5 (3): 156–165. DOI: 10.1089/brain.2014.0306.
 51. Reineberg A.E., Banich M.T. Functional connectivity at rest is sensitive to individual differences in executive function: A network analysis. *Human Brain Mapping*. 2016; 37 (8): 2959–2975. DOI: 10.1002/hbm.23219.
 52. Hearne L.J., Mattingley J.B., Cocchi L. Functional brain networks related to individual differences in human intelligence at rest. *Scientific Reports*. 2016; 6: 32328. DOI: 10.1038/srep32328.
 53. Baldassarre A., Lewis C.M., Committeri G., Snyder A.Z., Romani G.L., Corbetta M. Individual variability in functional connectivity predicts performance of a perceptual task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109 (9): 3516–3521. DOI: 10.1073/pnas.1113148109.
 54. Zhao T., Cao M., Niu H., Zuo X.-N., Evans A., He Y., Dong Q., Shu N. Age-related changes in the topological organization of the white matter structural connectome across the human lifespan. *Human Brain Mapping*. 2015; 36 (10): 3777–3792. DOI: 10.1002/hbm.22877.

Статья поступила / Received 08.09.21

Получена после рецензирования / Revised 11.09.21

Принята к публикации / Accepted 12.09.21

Сведения об авторах

Дамулин Игорь Владимирович, д.м.н., проф., в.н.с.¹. ORCID: 0000-0003-4826-5537
Струценко Алла Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры².
 E-mail: mapachemedico@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9758-8087

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
 и наркологии имени В.П. Сербского», Москва, Россия
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Автор для переписки: Струценко Алла Анатольевна.
 E-mail: mapachemedico@gmail.com

About authors

Damulin Igor V., DM Sci, professor, freelance researcher¹. ORCID ID: 0000-0003-4826-5537
Strutzenko Alla A., PhD Med, associate professor².
 E-mail: mapachemedico@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-9758-8087

¹Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of National Medical Research
 Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry n.a. V.P. Serbsky, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Strutzenko Alla A. E-mail: mapachemedico@gmail.com

Для цитирования: Дамулин И.В., Струценко А.А. Современные представления
 об организации центральной нервной системы: коннектом человека и нейронные
 сети. *Медицинский алфавит*. 2021; (22): 42–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-42-47>

For citation: Damulin I.V., Strutzenko A.A. Contemporary concept about organiza-
 tion of central nervous system: human connectome and neural networks. *Medical
 alphabet*. 2021; (22):42–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-42-47>



Д. О. Тарасов

Оценка тромбоцитарных показателей при церебральном инсульте у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Д. О. Тарасов^{1,2}, И. А. Лебедев², С. Н. Суплов², О. А. Нестерова³, Г. О. Терсенов², Т. Э. Вербх³



И. А. Лебедев

¹ГБУЗ ТО «Областная больница № 3», г. Тобольск

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

³ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

В статье отражены результаты исследования тромбоцитарных показателей у ВИЧ-положительных больных с различным типом инсульта.

Цель. Выявление изменений лабораторных показателей общего анализа крови, характеризующих морфофункциональные особенности тромбоцитов, при инсульте у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 110 ВИЧ-положительных больных, получавших лечение по поводу инсульта в стационарах Тюменской области. Исследование показателей крови проводилось на анализаторе Sysmex XE2100 (Япония). Забор крови осуществлялся в день поступления больных. Анализировались количество тромбоцитов и тромбоцитарные индексы: MPV – средний объем тромбоцитов, PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему, PCT – тромбокрит и P-LCR – коэффициент больших тромбоцитов. Контрольная группа состояла из 117 больных с инсультом, но без наличия ВИЧ-инфицирования. Достоверность различий определялась при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. У больных с кровоизлияниями, имеющих ВИЧ-инфекцию, наблюдалось достоверное снижение количества тромбоцитов ($p < 0,05$) в среднем на 34,3%. Среди пациентов с ишемическим инсультом это снижение было менее выраженным ($p = 0,05$). Установлено значимое снижение тромбокрита у больных с внутримозговыми гемorragиями при отсутствии достоверного изменения данного показателя у пациентов с инфарктом мозга. При оценке других тромбоцитарных показателей их значимых различий у пациентов в основной и контрольной группе не выявлено. Коэффициент больших тромбоцитов в полтора раза преобладал у лиц с кровоизлияниями на фоне ВИЧ-инфекции, что оказалось за рамками статистической достоверности.

Выводы. Наличие ВИЧ-инфекции приводит к более выраженному, достоверному снижению в крови количества тромбоцитов и тромбокрита у больных в острую фазу развития геморрагического инсульта, чем у пациентов с инфарктом мозга. Развитие внутримозгового кровоизлияния у больных у ВИЧ-положительных больных характеризуется увеличением в крови тромбоцитов с большим объемом, уровень которых повышался в полтора раза, находясь за рамками статистической значимости, ведущим механизмом которого является интенсификация процессов тромбоцитобразования в костном мозге.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, ВИЧ-инфекция, тромбоциты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



С. Н. Суплов



Г. О. Терсенов



Т. Э. Вербх

Evaluation of platelet parameters in cerebral stroke in patients with HIV infection

D. O. Tarasov^{1,2}, I. A. Lebedev², S. N. Suplov², O. A. Nesterova³, G. O. Tersenov², T. E. Verbach³

¹Regional Hospital No. 3, Tobolsk, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³Tyumen State University, Tyumen, Russia

SUMMARY

The article reflects the results of studying platelet parameters in HIV-positive patients with different types of stroke.

Aim. To identify changes in laboratory parameters of a complete blood count which characterize the morphofunctional features of platelets in stroke among HIV-positive patients.

Materials and methods. 110 HIV-positive patients who received treatment for stroke in hospitals of the Tyumen region were examined. The study of blood parameters was carried out at the analyzer Sysmex XE2100 (Japan). Blood sampling was carried out on the day of patients admission. The number of platelets and platelet indices were analyzed: MPV – mean platelet volume, PDW – platelet distribution width, PCT – plateletcrit and P-LCR – platelet large cell ratio. The control group consisted of 117 patients. The significance of the differences was determined at the two-tailed significance level of $p < 0.05$.

Results. There was a significant decrease in the number of platelets ($p < 0.05$), in average, on 34.3% among patients with hemorrhages and HIV infection. Among patients with ischemic stroke this decrease was less pronounced ($p = 0.05$). A significant decrease in plateletcrit was established among patients with intracranial hemorrhages, while it did not change significantly among patients with cerebral infarction. During evaluation of other platelet parameters, no significant differences were found between patients in experimental and control groups. The coefficient of giant platelets prevailed by one and a half times in patients with hemorrhages associated with HIV infection, which turned out to be beyond the statistical significance.

Conclusion. The presence of HIV infection leads to a more pronounced, reliable decrease in the number of platelets and plateletcrit among patients that have acute phase of the development of hemorrhagic stroke than in patients with cerebral infarction. The development of intracranial hemorrhage among HIV-positive patients is characterized by an increase of blood platelets with a high volume, the level of which increased by one and a half times being beyond the statistical significance and having as a leading mechanism the intensification of platelet formation in the bone marrow.

KEY WORDS: stroke, HIV infection, platelets.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В современном обществе сердечно-сосудистая патология находятся на первом месте по заболеваемости и смертности. Среди них лидирующую позицию по инвалидизации занимают церебральные инсульты. Кроме традиционных факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), таких как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и гиперлипидемия, вероятность церебральных сосудистых катастроф повышается при инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Немаловажную роль в патогенезе острых локальных сосудистых повреждений мозга играет свертывающая система крови. В этом отношении важная роль отводится оценке сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза, ключевым фактором которого является тромбоцит. Главная задача этих безъядерных клеточных элементов крови – остановка кровотечений посредством формирования агрегатов, а также участие и в других механизмах гемокоагуляции. При этом в зависимости от условий, в которых образуется тромб, может меняться и функциональная активность этих клеток в процессе свертывания крови [1, 2, 3]. Вместе с тем для ВИЧ-инфицированных пациентов тромбоцитопения является значимым состоянием. Это связано с тем, что при ВИЧ-инфекции нарушается продукция тромбоцитов под действием аутоантител В-лимфоцитов, регуляцию которых нарушает РНК ВИЧ [4]. Данная форма иммунной тромбоцитопении не только не снижает риска инсультов, но и повышает его [5, 6]. Однако особенности изменения морфофункциональных свойств тромбоцитов при ОНМК у пациентов с ВИЧ-инфекцией в настоящее время в литературе освещены недостаточно полно, что определяет необходимость дальнейшего их изучения.

Появление и внедрение в лабораторную медицину высокотехнологичных гематологических анализаторов позволило сегодня расширить спектр тромбоцитарных показателей общего анализа крови и повысить уровень диагностики нарушений гемостаза.

Целью настоящего исследования явилось выявление изменений современных лабораторных показателей общего анализа крови, характеризующих морфофункциональные особенности тромбоцитов, при церебральном инсульте у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проведено обследование 113 ВИЧ-позитивных больных (средний возраст $47,7 \pm 12,4$ года), получавших лечение по поводу инсульта, в первичных сосудистых отделениях стационаров Тюменской области с 2014 по 2020 год.

Исследование показателей общего анализа крови осуществлялась на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ 2100 (Япония). Забор крови для проведения анализа осуществлялся в первый день поступления больных в стационар. Проводилось исследование содержания тромбоцитов в крови, а также следующих тромбоцитарных индексов: MPV – средний объем тромбоцитов, PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему, PCT – доля объема тромбоцитов от общего объема крови (тромбокрит) и P-LCR – коэф-

фициент больших тромбоцитов (характеризует долю содержания больших тромбоцитов во всей популяции кровяных пластинок).

Исследуемые показатели оценивались у 78 больных с ишемическим инсультом (ИИ) и у 32 больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями (ВК), имеющих ВИЧ-инфекцию. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями у лиц контрольной группы, состоявшей из 117 человек с инсультом, но без ВИЧ-инфекции (84 пациента с ИИ и 33 с ВК).

Рассчитывалось среднее значение $\pm$ стандартная ошибка ($M \pm m$). Статистическая достоверность различий определялась при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Обработка полученных результатов выполнялись в среде обработки электронных таблиц Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что у больных с ВК, имеющих ВИЧ-инфекцию, наблюдалось значительное снижение количества тромбоцитов ($p \leq 0,05$) в среднем на 34,3 %. При этом у пациентов с ИИ на фоне такой же инфекционной патологии тоже отмечается снижение числа этих клеток крови ($p = 0,05$), но в меньшей степени (см. *табл. 1*). В литературе указывается, что инфаркт мозга у лиц без ВИЧ-инфекции, как правило, не сопровождается грубыми изменениями в системе гемостаза с развитием выраженной тромбоцитопении и коагулопатии потребления [7].

Кроме количественного показателя уровня тромбоцитов, другим важным параметром, отражающим активность тромбоцитопоза, является MPV (средний объем тромбоцитов). Высказываются мнения, что этот параметр можно использовать в клинической практике для выявления лиц, подверженных высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. В данном исследовании изменений данного показателя зафиксировано не было.

Еще в начале 80-х годов прошлого века сообщалось, что циркулирующая тромбоцитарная масса может быть более важным показателем тромбоцитарного гемостаза, чем количество тромбоцитов и MPV [10]. У взрослого здорового человека показатель PCT (тромбокрит) является стабильным и выражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами (%). В норме тромбокрит составляет 0,17–0,45 %. В случае уменьшения PCT повышается риск кровотечений [8]. Полученные нами данные о количестве тромбоцитов согласуются с изменениями уровня тромбокрита в обследуемых группах больных. Уменьшение количества тромбоцитов у больных инсультом обуславливает снижение их доли в общем объеме клеточной массы цельной крови. Однако при кровоизлияниях снижение тромбокрита являлось достоверным ($p \leq 0,05$), тогда как при инфарктах мозга статистически значимого различия с контрольной группы не наблюдалось (см. *табл.*).

Оценка других тромбоцитарных показателей в обследуемых группах не выявила их значимых изменений, за исключением P-LCR. Коэффициент больших тромбоцитов в полтора раза превышал значение данного показателя пациентов с ВК на фоне ВИЧ-инфекции (*табл.*). Увеличение значения P-LCR указывает на повышение

Таблица
Тромбоцитарные показатели у пациентов с ишемическим инсультом и внутримозговыми кровоизлияниями при ВИЧ-инфекции

	Ишемический инсульт		Внутримозговые кровоизлияния	
	Исследуемая группа	Контрольная группа	Исследуемая группа	Контрольная группа
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	207,0 ± 10,7 (n = 79); p > 0,05	262,0 ± 10,7 (n = 84)	169,0 ± 17,9 (n = 33); p ≤ 0,05	257,0 ± 11,0 (n = 34)
Тромбокрит (PCT), %	0,2 ± 0,01 (n = 74)	0,24 ± 0,01 (n = 84)	0,17 ± 0,02 (n = 29)	0,24 ± 0,01 (n = 33)
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	13,4 ± 0,4 (n = 74)	13,9 ± 0,3 (n = 84)	15,1 ± 0,5 (n = 30)	12,2 ± 0,6 (n = 33)
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	9,5 ± 0,2 (n = 76)	9,0 ± 0,1 (n = 84)	10,0 ± 0,3 (n = 30)	9,7 ± 0,5 (n = 32)
Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR)	22,6 ± 2,3 (n = 23)	20,3 ± 0,6 (n = 28)	30,4 ± 5,8 (n = 8); p > 0,05	21,0 ± 1,3 (n = 20)

Примечание: n – количество обследованных больных; p – уровень достоверности изменения показателей.

уровня протромботического потенциала у пациентов, что обуславливает повышенный риск формирования тромбов, ДВС-синдрома, ангиопатии.

Как показывают исследования, при инфарктах мозга у больных без ВИЧ-инфекции происходит активация тромбоцитов [11]. Их незначительное снижение числа у больных в острую фазу инсульта описано в медицинской научной литературе. Это связано с тем, что у больных ишемическим инсультом в острейший период и период формирования инфаркта мозга отмечается увеличение скорости и степени спонтанной агрегации тромбоцитов с последующим снижением к концу острого периода [12].

Выявленное в настоящем исследовании существенное снижение числа тромбоцитов у больных с ВК свидетельствует о более выраженной активации системы гемостаза при наличии у пациента ВИЧ-инфекции. При этом повышенный расход тромбоцитов в связи с активацией гемостаза характеризуется увеличением в крови молодых тромбоцитов, имеющих больший объем, и, соответственно, больший гемостатический потенциал.

Многочисленными исследованиями показано, что в критических ситуациях увеличение в крови тромбоцитов, имеющих большой объем, чаще всего обусловлено активацией тромбоцитопоза [13, 14]. Следовательно, можно полагать, что у больных с ВИЧ-инфекцией при развитии геморрагического инсульта происходит интенсификация процессов образования тромбоцитов в костном мозге, стимулом для которой является повышенное расходование тромбоцитов в процессах гемостаза.

Выводы

1. Наличие ВИЧ-инфекции приводит к более выраженному снижению в крови количества тромбоцитов у больных в острую фазу развития геморрагического инсульта, чем у пациентов с инфарктом мозга.
2. Снижение количества тромбоцитов в крови при развитии внутримозгового кровоизлияния у больных с ВИЧ-инфекцией характеризуется увеличением популяции молодых тромбоцитов, имеющих больший объем.

Список литературы / References

1. Шибеко А. М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 144–150. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-144-150. Shibeko A. M. et al. Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics. 2020; 19 (3): 144–150. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-144-150.
2. Свешникова А. Н., Якушева А. А., Рыбых А. А., Ушакова О. Е., Абаева А. А., Обыденный С. И., Нечипуренко Д. Ю., Пантелеев М. А. Современные представления о регуляции тромбоцитарного гемостаза. Креативная кардиология. 2018; 12 (3): 260–274. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-260-274.

3. Свешникова А. Н., Якушева А. А., Рыбых А. А., Ушакова О. Е., Абаева А. А., Обыденный С. И., Нечипуренко Д. Ю., Пантелеев М. А. Modern concepts of the regulation of platelet hemostasis. Creative cardiology. 2018; 12 (3): 260–274. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-260-274.
4. Свиридова С. П., Сомонова О. В., Кашия Ш. Р., Обухова О. А., Сотников А. В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. Исследования и практика в медицине. 2018; 5 (3): 40–52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.
5. Sviridova S. P., Somonova O. V., Kashiya Sh. R., Obukhova O. A., Sotnikov A. V. The role of platelets in inflammation and immunity. Research and practice in medicine. 2018; 5 (3): 40–52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.
6. Kimberley L. S., Ambler, Linda M., Vickers, Chantal S., Leger Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. Advances in Hematology. 2012. Vol. 2012. P. 1–6.
7. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? Am. J. Hematol. 2016; 91 (1): 39–45. https://doi.org/10.1002/ajh.24234
8. Дворецкий А. И., Резван В. В. Тактика лечения острого коронарного синдрома при первичной иммунной тромбоцитопении. Медицинский вестник Северного Кавказа, 2021, № 16 (1), С. 91–96.
9. Dvoretzky L. I., Rezvan V. V. Treatment strategy of an acute coronary syndrome in primary immune thrombocytopenia. Medical herald of the North Caucasus, 2021, No. 16 (1), C. 91–96.
10. Салова Е. А., Краснощекова Л. И., Точенов М. Ю. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта с учетом его гетерогенности. Лечебное дело. 2012. № 3. С. 56–59.
11. Salova E. A., Krasnoschekova L. I., Tchenov M. Yu. The state of hemostatic system in the acute period of ischemic stroke with the consideration of its heterogeneity. General medicine. 2012. No. 3. C. 56–59.
12. Минникова А. И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 3.
13. Mininkova A. I., Analytical capabilities of hematological analyzers in the assessment of platelets (literature review). Clinical laboratory diagnostics. 2012. No. 3.
14. Малинова Л. И., Фурман Н. В., Долотовская П. В., Пучиньян Н. Ф., Киселев А. Р. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования. Саратовский научно-медицинский журнал, vol. 13, № 4, 2017, С. 813–820.
15. Malinova L. I., Furman N. V., Dolotovskaya P. V., Puchinyan N. F., Kiselev A. R. Platelet indices as intensity markers of thrombocytogenesis and platelet aggregation activity: pathophysiological interpretation, clinical significance, research perspectives. Saratov Journal of Medical Scientific Research, vol. 13, No. 4, 2017, pp. 813–820.
16. Thompson C. B., Jakubowski J. A., Quinn P. G. et al. J. Lab. Clin. Med. 1983. Vol. 101, No. 2. P. 205–213.
17. Масляков В. В., Павлова О. Н., Федотова Н. Н. Изменения в показателях тромбоэластограммы при ишемическом инсульте в острый период. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки, № 3 (51), 2019, С. 150–156.
18. Maslyakov V. V., Pavlova O. N., Fedotova N. N. Changes of thromboelastography indices in the acute period of ischemic stroke. Proceedings of higher educational institutions. Volga Region. Medical Sciences, No. 3 (51), 2019, C. 150–156.
19. Крохалева Ю. А., Страмбовская Н. Н., Кузник Б. И. Агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемическим инсультом – носителей генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63. № 1. С. 15–23.
20. Krokhaleva Yu. A., Strambovskaya N. N., Kuznik B. I. Aggregation activity of platelets among patients with ischemic stroke – carriers of genetic polymorphism of some toll-like receptors. Pathophysiology and experimental therapy. 2019. T. 63. No. 1. C. 15–23.
21. Петрова О. В., Гордеева О. Б., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Значение тромбоцитарных индексов у кардиохирургических больных. Астраханский медицинский журнал. Т. 9, № 3, 2014, С. 38–46.
22. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Value of platelet indices in cardiac surgery patients. Astrakhan Medical Journal, vol. 9, No. 3, 2014, pp. 38–46.
23. Шимохина Н. Ю. Современные представления о патогенезе и особенностях системы гемостаза у больных с осложненным течением гипертонической болезни (ишемический инсульт) в сочетании с ишемической болезнью сердца. Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 3. С. 3–7.
24. Shimokhina N. Yu. Contemporary view of pathogenesis and features of haemostatic system in patients with complicated course of arterial hypertension [ischemic stroke] along with coronary heart disease. Siberian Medical Review. 2009. No. 3. C. 3–7.

Статья поступила / Received 15.07.21
Получена после рецензирования / Revised 30.08.21
Принята к публикации / Accepted 02.09.21

Сведения об авторах

Тарасов Дмитрий Олегович, врач-невролог¹. ORCID: 0000-0002-4649-3379

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф. кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИИПР². E-mail: lebedef@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Суплютов Сергей Николаевич, д.м.н., проф. кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИИПР². ORCID: 0000-0002-1736-4084

Нестерова Ольга Андреевна, к.т.н., доцент кафедры информационной безопасности³. ORCID: 0000-0001-7691-0885

Терсенов Георгий Орестович, студент III курса². ORCID: 0000-0003-3661-0823

Вербак Татьяна Эдуардовна, к.м.н., доцента кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИИПР³. ORCID: 0000-0002-6294-1776

¹ГБУЗ ТО «Областная больница № 3», г. Тобольск

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

³ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень

Автор для переписки: Лебедев Илья Аркадьевич. E-mail: lebedef@inbox.ru

About authors

Tarasov Dmitry O., neurologist¹. ORCID: 0000-0002-4649-3379

Lebedev Ilya A., DM Sci, professor at Dept of Neurology with a course of Neurosurgery². E-mail: lebedef@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Suplotov Sergey N., DM Sci, professor at Dept of Obstetrics, Gynecology and Resuscitation with a course of Clinical and Laboratory Diagnostics, associate professor at Dept of Neurology with a course of Neurosurgery². ORCID: 0000-0002-1736-4084

Nesterova Olga A., PhD Tech, associate professor at Dept of Information Security³. ORCID: 0000-0001-7691-0885

Tersenov Georgy O., 3rd year student². ORCID: 0000-0003-3661-0823

Verbakh Tatiana E., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology with a course of Neurosurgery³. ORCID: 0000-0002-6294-1776

¹Regional Hospital No. 3, Tobolsk, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³Tyumen State University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Lebedev Ilya A. E-mail: lebedef@inbox.ru

Для цитирования: Тарасов Д. О., Лебедев И. А., Суплютов С. Н., Нестерова О. А., Терсенов Г. О., Вербак Т. Э. Оценка тромбоцитарных показателей при церебральном инсульте у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Медицинский алфавит. 2021; (22): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-48-51>

For citation: Tarasov D. O., Lebedev I. A., Suplotov S. N., Nesterova O. A., Tersenov G. O., Verbakh T. E. Evaluation of platelet parameters in cerebral stroke in patients with HIV infection. Medical alphabet. 2021; (22): 48–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-48-51>

DOI: 10.33667/2078-5631-2021-22-51-54

Опыт совместного ведения больного хореей Гентингтона специалистами неврологического и стоматологического профиля с применением тетрабеназина

М. Г. Соколова, В. А. Шавуров, Г. И. Шварцман, Д. А. Питоленко, Н. С. Сотников

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург



М. Г. Соколова



В. А. Шавуров



Г. И. Шварцман



Д. А. Питоленко



Н. С. Сотников

РЕЗЮМЕ

Хорея Гентингтона – наследственное прогрессирующее заболевание центральной нервной системы с поражением экстрапирамидных структур: базальных ядер, стриатума, субталамического ядра с повышением активности центральных дофаминергических путей и развитием неврологических, психиатрических и эмоционально-личностных нарушений [1, 17]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота встречаемости болезни Гентингтона колеблется от 3 до 17 случаев на 100 тысяч жителей, составляя в среднем 5–7 случаев на 100 тысяч населения России [2]. Развитие болезни связано с экспансией тринуклеотидных повторов CAG (цитозин-аденин-гуанин) в первом экзоне гена HTT, кодирующего белок гентингтин. Эта экспансия тринуклеотидов (длинные участки остатков глутамина) приводит к избирательной потере нейронов, которые связывают полосатое тело и бледный шар. Это приводит к потере тормозящей активности и усилению возбуждающего импульса, что способствует неконтролируемым движениям. К сожалению, медикаментозное лечение не замедляет прогрессирование этого заболевания (смерть наступает в течение 15–20 лет). Актуальным вопросом является повышение качества жизни больных хореей Гентингтона и оказание медицинских услуг на должном уровне. Особенно актуально это направление в оказании стоматологической помощи больным хореей Гентингтона. Вследствие выраженного гиперкинетического синдрома и наличия насильственных движений в мышцах рук, туловища, шеи и лица стоматологическая помощь этим больным практически невозможна. В настоящее время стоматологическое вмешательство применяется на фоне наркоза больного, однако больные отмечают, что при частом использовании наркоза имеет место ухудшение состояния больного и усиление гиперкинетических симптомов. Можно отметить, что препарат тетрабеназин снижает выраженность гиперкинезов и используется во многих странах [5]. Но в нашей стране данный препарат еще мало знаком широкому кругу специалистов. В процессе динамического наблюдения больной хореей Гентингтона и подбора терапевтической дозы препарата тетрабеназина удалось провести три этапа стоматологической помощи пациентке без использования общего наркоза. Одним из актуальных вопросов динамического наблюдения больных хореей Гентингтона является также выбор шкалы для оценки выраженности клинических симптомов заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хорея Гентингтона, качество жизни, стоматологическая помощь, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of joint management of patient with Huntington's chorea by neurological and dental specialists with use of tetrabenazine

M. G. Sokolova, V. A. Shavurov, G. I. Shvartsman, D. A. Pitolenko, N. S. Sotnikov

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Huntington's chorea is a hereditary disease causing progressive degeneration of the central nervous system with the damage to extrapyramidal structures: basal nuclei, striatum, subthalamic nucleus with increased activity of the central dopaminergic pathways, with the development of neurological, psychiatric, and emotional/personality disorders [1, 17]. The inheritance pattern of the disorder is autosomal dominance. The prevalence of Huntington's disease ranges from 3 to 17 cases per 100,000 population, averaging 5–7 cases per 100,000 population in Russia [2]. The development of the disease is associated with the expansion of CAG (cytosine-adenine-guanine) trinucleotide repeats in the first exon of the HTT gene encoding the huntingtin protein. This expansion of trinucleotides (long sections of glutamine residues) leads to the selective loss of neurons that connect the striatum and the globus pallidus. This leads to a loss of inhibitory activity and an increase in the excitation impulse, which leads to uncontrolled movements. Unfortunately, medical treatment does not slow down the progression of this disease (a lethal outcome occurs within 15–20 years). Improvement of the quality of life of people with Huntington's chorea, with the provision of medical services at an appropriate level, remains an urgent issue. This direction is especially relevant in providing dental care to patients with Huntington's chorea. Due to the pronounced hyperkinetic syndrome and compulsive movements in the muscles of the arms, trunk, neck and face, it is almost impossible to provide dental care for these patients. Currently, general anesthesia is used to enable dental intervention, but patients note that with frequent use of anesthesia, the patient's condition deteriorates, with an increase in hyperkinetic symptoms. Tetrabenazine is known to reduce the severity of hyperkinetic symptoms and is used in many countries [5]. However, in our country many specialists are not familiar with it. During the follow-up of a patient with Huntington's chorea, with the selection of a therapeutic dose of tetrabenazine, it was possible to provide three stages of dental care for the patient without the use of general anesthesia. The material presented in the article can provide useful information on the use of tetrabenazine in patients with Huntington's chorea.

KEY WORDS: Huntington's chorea, quality of life, dental care, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Хорея Гентингтона является малокурабельным заболеванием, приводящим к инвалидизации больного. Основным клиническим проявлением хореи Гентингтона является хореоформный гиперкинез, характеризующийся довольно быстрыми, неритмичными, некоординированными насильственными движениями, которые имитируют компоненты обычных жестов (мимики), но являются более утрированными и вычурными [3]. Гиперкинезы возникают в руках, ногах, туловище, мимической мускулатуре, что значительно ухудшает качество жизни и препятствует самообслуживанию больных. В настоящее время терапия направлена на подавление хореоформного гиперкинеза и ажитации с помощью нейролептиков, однако высокие дозы препаратов оказывают побочные эффекты – сонливость, заторможенность, апатию [5]. В качестве альтернативного препарата может быть использован тетрабеназин, который нарушает метаболизм биогенных аминов – серотонина, дофамина и норадреналина в мозге, ингибирует обратный захват моноаминов в нервных окончаниях пресинаптических нейронов центральной нервной системы, что приводит к уменьшению количества моноаминов, в том числе дофамина в головном мозге. Истощение дофамина приводит к гипокинезии, способствующей снижению тяжести хореи [4].

Цель исследования

Оптимизация медикаментозной терапии, направленной на снижение гиперкинетического синдрома у больной хореей Гентингтона для проведения комплексного стоматологического лечения.

Материалы и методы

На протяжении 3 лет проводилось динамическое наблюдение больной П. Диагноз «хорея Гентингтона» был поставлен в 2016 году, заболевание прогрессировало. Молекулярно-генетическое обследование выявило мутацию

в гене ННТ: 42-GAG повтора, приводящей в 98 % случаев к болезни Гентингтона. В ходе исследования проводился клиничко-неврологический осмотр с использованием оценочных шкал – унифицированной шкалы оценки болезни Гентингтона (UHDRS-Motor), шкалы повседневной активности при хорее Гентингтона (HD-ADL), шкалы наблюдения за поведением при хорее Гентингтона (BOSH).

UHDRS-Motor – унифицированная шкала оценки хореи Гентингтона, которая оценивает клинические и функциональные проявления: двигательную функцию (15 пунктов, оценка от 0 до 4); когнитивные функции (включая тест фонетической вербальной беглости, тест символьных цифр и тест на интерференцию Струпа); отклонения в поведении (оценка частоты и выраженности симптомов от 0 до 4) и функциональную способность (включая шкалу функциональной способности по шкале хореи Гентингтона, оцениваемую по шкале от 0 до 2 или 3 баллов; шкалу независимости, оцениваемую от 10 до 100, и контрольный список общих повседневных задач, оцениваемых с помощью вариантов ответа «да» или «нет»). Шкала успешно применялась для характеристики двигательных признаков и симптомов в многочисленных клинических испытаниях и обсервационных исследованиях за последние два десятилетия. Именно поэтому наш выбор был сделан в пользу данной шкалы. Однако при использовании UHDRS-TMS следует отметить, что разные двигательные признаки имеют разный вес. Оценка хореи проводится в семи различных областях тела, каждая из которых вносит свой вклад в один подпункт в UHDRS-TMS, охватывая диапазон от 0 до 28 баллов. Таким образом, элементы хореи составляют 23 % от UHDRS-TMS. Состояние походки и равновесия оценивается тремя подпунктами. Таким образом, чтобы правильно судить об эффективности лечения, нам, возможно, придется рассмотреть ответы, наблюдаемые в конкретных подпунктах UHDRS-TMS [18]. Также сле-

дует отметить, что случайное улучшение или ухудшение в одном из пунктов UHDRS-TMS может иметь значение и не отражаться в итоговой оценке.

Наиболее широко используемым показателем двигательной функции при хорее Гентингтона является общая оценка двигательной активности (TMS) по унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона (UHDRS) [10]. Были продемонстрированы значительные корреляции между симптомами хорей Гентингтона и объемными показателями подкорковых структур [7, 9, 14, 12, 17]. Связь между глобальным количественным неврологическим обследованием, которое охватывает двигательную функцию, и объемом полосатого тела была установлена в когорте пациентов с хореей Гентингтона. Постукивание пальцами в темпе, которое оказалось чувствительной мерой двигательной функции даже у пациентов с хореей Гентингтона [16], коррелирует с объемами полосатого тела [15] и верхней височной извилины, а также с показателями диффузии белого вещества в полосатом теле, префронтальной, височной и теменной областях [6, 13]. Так, гиперкинезы в мышцах языка связаны с поражением полосатого тела и дегенерацией белого вещества мозолистого тела [15]. Уменьшение объема полосатого тела и волокон, направляющихся к глазодвигательным ядрам в среднем мозге, коррелирует с нарушением глазодвигательной функции [15], и это подтверждается данными диффузионной визуализации, которая позволяет оценивать волокна выходящие из полосатого тела [11].

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии для оценки качества жизни пациентов с болезнью Гентингтона. Шкала, разработанная A. S. Zigmond и R. P. Snaith в 1983 году, относится к опросникам для самозаполнения, скрининговым методам выявления тревоги и депрессии у широкого круга пациентов, в том числе в общемедицинской сети. Шкала HADS валидизирована в России (русская версия: А. В. Андрищенко, М. Ю. Дробизев, А. В. Добровольский; 2003).

Результаты

Анамнестические и неврологические данные: пациентка *П.*, 59 лет, предъявляет жалобы на насильственные движения мышц лица, туловища рук и ног, которые появились около 5 лет назад. Отмечает, что самообслуживание значительно затруднено. В последние полгода больная стала отмечать боли в зубах верхней и нижней челюсти при приеме пищи.

В неврологическом статусе: больная в сознании, контактна, ориентирована в себе и окружающей обстановке, отмечается хореоформный гиперкинез. Со стороны черепных нервов: насильственные движения мышц лицевой мускулатуры, жевательные движения, саккадические движения глаз по горизонтали. Элементы дизартрии. Силовых парезов нет, гиперкинезы представлены множественными насильственными движениями в мышцах лица, руках и ногах. Походка по типу танцующей, но в покое имеет место преобладание тонического напряжения в ногах с выворотом внутрь. Глубокие рефлексы с рук D = S, живые; с ног D = S, оживлены. Тонус мышц рук D = S, снижен; тонус в мышцах ног D = S, повышен, по типу зубчатого колеса. Чувствительных нарушений не предъявляет. Координаторные пробы не оценить. В позе Ромберга неустойчива. Менингеальных знаков нет. На момент осмотра по шкале UHDRS-Motor сумма баллов

у пациентки равнялась 72, по шкале HADS тревога и депрессия – 14 и 12 баллов соответственно (11 баллов и выше соответствует клинически выраженной тревоге или депрессии).

Было проведено стоматологическое обследование. Основное заболевание: К 04.04 – хронический язвенный пульпит 36-го зуба. Сопутствующее заболевание: обнаружен бруксизм F 45.8, вызванный спазмом жевательных мышц; К 03.0 – повышенное стирание зубов. Было рекомендовано проведение лечения пульпита 36-го зуба, изготовление и установление каппы для снижения избыточного давления и напряжения жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава, которая в том числе защищает ткани зубов от патологического стирания.

План стоматологического лечения включал четыре этапа: 1) проведение лечения кариеса, эндодонтическое лечение под местной анестезией, экстирпация пульпы 36-го зуба, механическая и медикаментозная обработка корневых каналов зуба, введение в каналы пасты на основе гидроокиси кальция, постановка временной пломбы; 2) снятие временного пломбировочного материала, механическая и медикаментозная обработка корневых каналов зуба, пломбирование корневых каналов 36-го зуба, постановка постоянной пломбы; 3) диагностика, снятие диагностического оттиска с верхней и нижней челюстей; 4) изготовление индивидуальной каппы (около недели). Примерка и припасовка каппы. Проведению стоматологического лечения препятствовали выраженные гиперкинезы, которые сохранялись на фоне приема нейролептиков. Больная отказывалась проводить лечение зубов под общей наркозом, вследствие этого было рекомендовано начать терапию гиперкинетического синдрома препаратом тетрабиназин в дозе 12,5 мг три раза в сутки. На фоне приема препарата (14 дней) больная *П.* стала отмечать значительное улучшение: насильственные движения в руках и на лице стали беспокоить значительно меньше, появилась возможность выполнять бытовую работу по дому. Однако значительных улучшений ходьбы не произошло, сохранялась танцующая походка. Показатели по шкале UHDRS-Motor равны 50, что на 12 пунктов меньше изначальных, данные HADS – тревога и депрессия – 7 и 5 баллов соответственно (0–7 баллов является отсутствием выраженности тревоги и депрессии). Было рекомендовано увеличить дозу препарата до 25 мг три раза в сутки – у больной *П.* сохранился положительный терапевтический эффект со стороны рук, значительно уменьшились насильственные движения в жевательной и мимической мускулатуре, но в ногах было отмечено появление гипертонуса, и больной стало труднее передвигаться. Это обстоятельство позволило разработать схему приема препарата тетрабиназин с учетом проведения стоматологических мероприятий и учитывая желаемое качество жизни больной. Совместно со стоматологами был определен план лечения, между посещениями был интервал 14 дней, в течение которого дозу препарата изменяли, максимальная суточная доза тетрабиназина составляла 75 мг в день стоматологического приема, далее концентрация снижалась до 37,5 мг в сутки (см. рис.).

Таким образом, было, с одной стороны, достигнуто выраженное снижение гиперкинетического синдрома, с другой стороны – побочное действие в виде гипертонуса в ногах имело кратковременный эффект. После проведения стоматологического лечения было рекомендовано уменьшить

дозу препарата и вернуться к исходным назначениям. Была отмечена стабилизация состояния: гиперкинезы в руках и на лице стали меньшей частоты и амплитуды; в ногах гиперкинезы сохранялись, но мышечный тонус снизился и больная стала передвигаться по квартире. Пациентка П. не предъявляет жалобы на зубные боли. Показатели: по шкале UHDRS-Motor – 46; HADS: тревога и депрессия – 6 и 4 баллов.

Выводы

Применение у пациентки П. с диагнозом «болезнь Гентингтона» препарата тетрабиназин снизило выраженность гиперкинетического синдрома, это позволило провести необходимое стоматологическое лечение без использования общего наркоза. Можно отметить, что взаимодействие специалистов неврологического и стоматологического профилей позволило улучшить качество жизни больной (по данным шкалы HADS) и значительно снизить показатели тревоги и депрессии. Важным обстоятельством является подбор терапевтической дозы и наблюдение за состоянием больного в процессе лечения. Таким образом, можно говорить о необходимости динамического наблюдения за больными с хореей Гентингтона для подбора индивидуальной терапевтической дозы с учетом уровня поражения экстрапирамидной системы. Только так получится сохранить самообслуживание и улучшить качество жизни больных. Также нами отмечено, что использование представленных шкал может быть использовано для динамического наблюдения за пациентом, так как выполнение их было доступно и объективно отражало изменения в состоянии пациентки.

Изменения концентрации суточной дозы тетрабиназина на протяжении стоматологического лечения больной П.

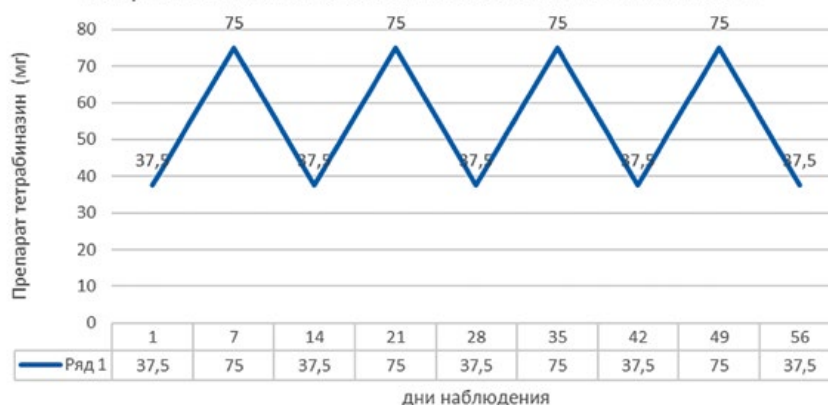


Рисунок. Изменение суточной концентрации тетрабиназина у больной П. на протяжении курса стоматологического лечения.

Список литературы / References

- Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. Москва, 2004. 350 с.
- Иллариошкин С.Н. DNA diagnostics and medical genetic counseling. Moscow, 2004. 350 p.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. Москва, 2011. 306 с. ил.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Trembling hyperkineses. A guide for doctors. Moscow, 2011. 306, with ill.
- Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению под редакцией В.Н. Штока. Москва, 2002. 280 с.
- Extraparimal Disorders: A Guide to Diagnosis and Treatment, edited by V.N. Stock. Moscow, 2002. 280 p.
- Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Дифференциальная диагностика хорей: случай из практики. Нервные болезни. № 3. 2011. 36–39.
- Yudina E.N., Kononov R.N., Fedin P.A., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Differential diagnosis of chorea: a case from practice. Nervous diseases. No. 3. 2011. 36–39.
- Alarcon F. et al. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. V. 75 (11). P. 1568–74. DOI: 10.1136/jnnp.2003.011874.
- Delmaire et al. The structural correlates of functional deficits in early huntington's disease. Hum Brain Mapp. 2013 Sep; 34 (9): 2141–53. DOI: 10.1002/hbm.22055. Epub 2012 Mar 22.
- Ginestroni G. et al. Pitfalls in the use of voxel-based morphometry as a biomarker: examples from huntington disease. EHDN Imaging Working Group. AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Apr; 31 (4): 711–9. DOI: 10.3174/ajnr.A1939.
- Jech et al. SERIAL-ORDER recall in working memory across the cognitive spectrum of Parkinson's disease and neuroimaging correlates. J Neuropsychol. 2021 Mar; 15 (1): 88–111. DOI: 10.1111/jnp.12208.
- Jurgens et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. Lancet Neurol. 2009 Sep; 8 (9): 791–801. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70170-X.
- Kieburz. The Motor Section of the UHDRS is a supplement to the following Movement Disorders Journal publication: Volume 11, Issues 1–3, The Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. Mov Dis 1996; 11: 136–142.
- Klöppel et al. Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. Lancet Neurol. 2017 Sep; 16 (9): 701–711. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30161-8.
- Paulsen JS. The Huntington Study Group (Paulsen JS, primary author). Clinical markers of early disease in persons near onset of Huntington's disease. Neurology 2001; 57: 658–662.
- Poudel et al. Complex spatial and temporally defined myelin and axonal degeneration in Huntington disease. Neuroimage Clin. 2018 Feb 19; 20: 236–242. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.01.029.
- Ruocco et al. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. Arq Neuropsiquiatr. 2006 Mar; 64 (1): 5–9. DOI: 10.1590/s0004-282x2006000100002.
- Scallin et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. Lancet Neurol. 2013 Jul; 12 (7): 637–49. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70088-7.
- Tabrizi et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. Lancet Neurol. 2009 Sep; 8 (9): 791–801. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70170-X.
- Van Den Bogaard et al. A review of cognition in Huntington's disease. Front Biosci (Schol Ed). 2013 Jan 1; 5:1–18. DOI: 10.2741/s355.
- Yebeles et al. What is the impact of education on Huntington's disease? Mov Disord. 2011 Jul; 26 (8): 1489–95. DOI: 10.1002/mds.23385.

Статья поступила / Received 02.09.21

Получена после рецензирования / Revised 03.09.21

Принята к публикации / Accepted 05.09.21

Сведения об авторах

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии.
E-mail: sokolova.m08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3829-9971
Шавуров Вадим Александрович, невролог, аспирант
Шварцман Григорий Исаакович, д.м.н., доцент
Питоленко Дария Александровна, стоматолог
Сотников Никита Сергеевич, стоматолог

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соколова Мария Георгиевна. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

About authors

Sokolova Maria G., DM Sci, associate professor Department of Neurology.
E-mail: sokolova.m08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3829-9971
Shavurov Vadim A., neurologist, graduate student
Shvartsman Grigory I., DM Sci, associate professor
Pitolenko Daria A., dentist
Sotnikov Nikita S., dentist

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Sokolova Maria G. E-mail: sokolova.m08@mail.ru.

Для цитирования: Соколова М.Г., Шавуров В.А., Шварцман Г.И., Питоленко Д.А., Сотников Н.С. Опыт совместного ведения больного хореей Гентингтона специалистами неврологического и стоматологического профиля с применением тетрабиназина. Медицинский алфавит. 2021; (22): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-51-54>

For citation: Sokolova M.G., Shavurov V.A., Shvartsman G.I., Pitolenko D.A., Sotnikov N.S. Experience of joint management of patient with Huntington's chorea by neurological and dental specialists with use of tetraethazine. Medical alphabet. 2021; (22):51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-51-54>



Формирование и обсуждение прогноза заболевания в неврологической практике. Вопросы коммуникации с неврологическим пациентом



Е. В. Бриль



А. В. Хасина



Ф. А. Аббасов



О. С. Зимнякова



Н. В. Федорова

Е. В. Бриль¹, А. В. Хасина, Ф. А. Аббасов¹, О. С. Зимнякова¹, Н. В. Федорова²

¹Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биосфизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В клинической практике большинство неврологов сталкиваются с вопросами пациентов относительно прогноза заболевания, однако отдельных руководств, посвященных именно этой проблеме, в неврологии практически нет, несмотря на то что исход заболевания – это клинический вопрос, имеющий наибольший приоритет как для врача, так и для пациента. В данной статье разбираются подходы к обсуждению прогноза неврологического заболевания, данные о прогнозе распространенных неврологических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неврологические заболевания, прогноз, качество жизни, метастазы, полиневропатии, паркинсонизм, миастения, инсульт.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Estimation and discussion of prognosis in neurologic practice. Communication issues with patient with neurological disease

E. V. Bril^{1,2}, A. V. Khasina², F. A. Abbasov², O. S. Zimnyakova², N. V. Fedorova¹

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²Federal Neurological Centre for Extrapyrimal Diseases and Mental Health of the State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

SUMMARY

In clinical practice neurologists are faced with patients' questions regarding the prognosis, however, there are no specific guidelines devoted to this problem in neurology, despite the fact that the outcome of the disease is a clinical issue with the highest priority for both the practitioner and the patient. This article examines the approaches to discuss the prognosis of neurological disease, data on the prognosis of common neurological diseases.

KEY WORDS: neurological diseases, prognosis, quality of life, metastases, AIDP, parkinsonism, myasthenia gravis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Прогнозирование – процесс оценки и информирования пациента о том, «чего ожидать» для конкретного пациента и течения его неврологического заболевания. В повседневной клинической практике большинство неврологов регулярно сталкиваются с вопросами пациентов относительно прогноза заболевания, однако отдельных руководств, посвященных именно этой проблеме, в неврологии практически нет [1], несмотря на то что исход заболевания – это клинический вопрос, имеющий наибольший приоритет как для врача, так и для пациента.

Прогноз заболевания является ключевым элементом, определяющим направление лечения, основной задачей в успешном совместном принятии решений. Однако часто врачи, в том числе неврологи, не обсуждают прогноз, особенности течения и перспективы терапии с пациентом [2, 3]. Как показывают ряд исследований, посвященных этому вопросу, неврологи часто избегают обсуждения прогноза

по следующим причинам: дискомфорт от неопределенности в диагнозе или нежелание сообщать плохие новости, отсутствие достаточного количества времени, перегруженность, отсутствие подготовки и обучения в области коммуникации; стремление внушить оптимизм; опасение разрушить надежду [4]. В то же время все больше фактов свидетельствуют о том, что большинство пациентов и их семей желают откровенно говорить с врачом о прогнозе заболевания [5, 6]. Существуют руководства по прогнозированию в общей медицинской практике, в онкологии и паллиативной помощи, но пока не существует ни одного специфичного для неврологии, в том числе на русском языке [7].

Как правило два вопроса, задаваемых пациентом и его семьей, отражают прогноз: «сколько мне осталось», или «что меня ждет» [4]. Необходимо помнить, что пациенты и их семьи различаются по своим предпочтениям относительно объема информации и сроков их предоставления. Врачи также различаются по подходам к прогнозированию

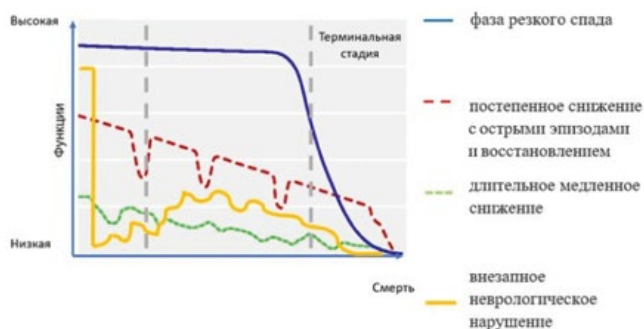


Рисунок. Траектории умирания и инвалидности при неврологических заболеваниях (по Robert G. Holloway, 2013, с изменениями).

нию заболевания, часто они привносят свой клинический опыт, который может повлиять как на их оценку, так и на общение с пациентом. Следует отметить, что многие неврологические заболевания влияют на выживаемость пациентов. Несмотря на проблемы и барьеры в коммуникации, больным и родственникам следует предоставлять информацию о потенциальном воздействии их болезни на продолжительность жизни и выживаемость. Следует учитывать, что некоторые больные предпочтут отложить такую информацию до более позднего времени или передать ее лицу (родственнику), принимающему решения.

Прогноз, как правило, тем точнее, чем ближе к смерти. Данные онкологии, паллиативной помощи и нейроинтенсивной терапии, с одной стороны, показывают, что врачи склонны к чрезмерно оптимистичному прогнозированию выживаемости, с другой — при прогнозировании долгосрочной функции нейрореаниматологи более точны в прогнозировании «плохих» результатов, чем «хороших» [8]. Так, при геморрагическом инсульте (ГИ) были высказаны опасения относительно возможности чрезмерно пессимистичных прогнозов выживаемости в раннем периоде ГИ [9].

В некоторых странах, например в США, где есть возможность принять решение о прекращении реанимации пациентом или членами семьи, вопрос прогнозирования у критических больных стоит более остро и мнение врача об исходе сильно влияет на такие решения. Врачи считают плохой прогноз в отношении выживаемости, качества жизни и функциональных результатов важными факторами при принятии решения о прекращении поддерживающего лечения. Восприятие врачом исхода играет значительную роль в принятии решения о жизни или смерти — так, чрезмерно пессимистический подход может привести к увеличению смертности из-за преждевременного прекращения лечения [10].

Большинство неврологических заболеваний и нейрохирургических вмешательств влияют на качество жизни больше, чем на выживание. Важными вопросами являются характер, тип и степень выраженности неврологических нарушений, а также вероятность ухудшения или улучшения состояния и время, в течение которого это произойдет. Многие пациенты и семьи оценивают прогнозы в отношении когнитивного дефицита в большей степени важными, чем прогнозы относительно других функциональных нарушений [11, 12]. Определение «хороших» и «плохих» результатов лечения на основе значений для пациента часто может привести к более точной оценке и более персонализиро-

ванному принятию решений. Так, например, в последние годы все исследования в отношении оценки исходов нейростимуляции подкорковых структур у больных с болезнью Паркинсона проводятся с учетом впечатления пациента, а не только субъективной оценки врачом.

Ведение беседы с пациентом о прогнозе часто требует внимания как к хорошим, так и к негативным результатам, чтобы врачи, пациенты и родственники могли избежать потенциальной предвзятости и переоценки влияния болезни на качество жизни в будущем.

Robert G. Holloway при формулировании прогноза в неврологической практике предлагает подход, который используется в паллиативной медицине, где выделяют четыре траектории болезни и умирания [4]: 1) фаза резкого спада, 2) постепенное снижение с острыми эпизодами декомпенсации и восстановлением, 3) длительное медленное снижение и 4) внезапное неврологическое нарушение (см. рис.). Большинство неврологических заболеваний могут быть сопоставлены с этими четырьмя траекториями и позволяют прогнозировать необходимость помощи и потребности пациентов с различными неврологическими заболеваниями.

При формулировании прогноза необходимо использовать наилучшие доступные данные литературы исходя из особенностей пациента, для каждого источника информации необходимо оценивать качество доказательств и применимость к конкретному пациенту (например, сходство по возрасту, полу, стадии заболевания). В таблице 1 приведены сводные краткие данные о прогнозе и прогностических факторах при наиболее распространенных неврологических заболеваниях, которые помогут неврологу в работе и в общении с пациентом при обсуждении этих вопросов.

Прогностические индексы и инструменты наиболее развиты при инсульте, раке, в отделениях интенсивной терапии, при черепно-мозговых травмах, в паллиативной помощи и предназначены для индивидуального принятия решений. Однако их следует использовать с особой осторожностью. Недавний систематический обзор не связанных с заболеванием прогностических показателей для пожилых людей позволил сделать вывод о существенных ограничениях имеющихся данных и возможности их применения к пациентам [12]. Ряд неврологических заболеваний, таких как паралич Белла, боль в спине, мигрень, могут не приводить к смерти и не влиять на выживаемость, тем не менее значительно ухудшать качество жизни, поэтому эти заболевания рассмотрены отдельно (табл. 2).

При обсуждении прогноза у неврологического пациента Robert G. Holloway с соавт. дает следующие рекомендации [4]:

- соблюдение баланса правды и надежды («надейся на лучшее, готовься к худшему»), избегая чрезмерно оптимистичных и, наоборот, излишне пессимистичных прогнозов. Так, в беседе с пациентом важно устанавливать нижнюю и верхнюю границу, например, при обсуждении продолжительности жизни;
- сообщение прогноза должно происходить в контексте более широких коммуникационных задач по установлению взаимопонимания, обсуждению вариантов лечения, выявлению предпочтений пациентов, решению конфликтов и проведению семейных встреч;

Таблица 1

Данные о прогнозе при наиболее распространенных неврологических заболеваниях, соответствующие разным траекториям болезни

Заболевание	Прогноз	Прогностические факторы
Первая траектория: фаза резкого спада		
Боковой амиотрофический склероз (БАС)	Средняя продолжительность жизни от дебюта заболевания до смерти колеблется от 20 до 48 месяцев, 10–20% пациентов имеют выживаемость до 10 лет [13, 14] При применении рилузола (не зарегистрирован в России) отмечается увеличение продолжительности жизни на 3–6 месяцев, при применении эдаварона (не зарегистрирован в России) – замедление прогрессирования на 33% Применение вентиляции легких улучшает выживаемость. При применении неинвазивной вентиляции легких замедление снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на 5–7 месяцев, при применении инвазивной вентиляции легких (ИВА) – замедление снижения ФЖЕЛ на 1–2 года [15]	Тяжесть заболевания оценивается с использованием пересмотренной шкалы нарушения функций при БАС (ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R) Предикторы короткой выживаемости: более короткое время с момента постановки диагноза до вовлечения дыхательных мышц, начало с бульбарных нарушений, пожилой возраст, генерализованное начало Дополнительные факторы включают дисфагию, требующую кормления, одышку и снижение ФЖЕЛ ниже 50% [13, 14]
Мультиформная глиобластома	Средняя продолжительность жизни без лечения составляет 3 месяца При проведении терапии (хирургическая резекция, лучевая терапия и химиотерапия) средняя выживаемость составляет от 12 до 15 месяцев, менее 25% пациентов выживают до 2 лет, 10% пациентов выживают до 5 лет Общая смертность при удалении опухоли составляет 1–2%. Примерно у 40% пациентов дефицит после операции отсутствует или минимален, у 30% нет разницы по сравнению с предоперационным состоянием, а у 25% наблюдается нарастание дефицита после операции [16, 17]	Прогностические факторы, влияющие на выживаемость, включают более молодой возраст, более высокий функциональный статус по шкале Карновского, меньшую степень злокачественности (Grade) опухоли, специфические маркеры (метилирование MGMT, мутация IDH1, IDH2 или TERT, коделеция 1p19q, сверхэкспрессия EGFR и другие) и, вероятно, степень резекции [16, 17]
Метастазирование в головной мозг	Средняя продолжительность жизни 7,2 месяца со значительной вариабельностью, в зависимости от типа опухоли, от 4,9 месяца для мелкоклеточного рака легкого до 13,8 месяца для рака молочной железы. При этом 8,3% доживают до года и 1,4% – до 2 лет [18]	Существуют различные прогностические индексы для оценки метастазов в головной мозг К факторам хорошего прогноза относят контроль экстракраниального опухолевого процесса (первичная опухоль, метастазы в других органах), возраст моложе 60 лет, женский пол, химиотерапию до обнаружения метастазов в ЦНС, два и менее метастаза в мозге, индекс Карновского 70 и выше и др. К факторам плохого прогноза относят распространенное заболевание, выраженный неврологический дефицит, обнаружение метастазов в течение года после диагностики первичной опухоли, большой возраст, мужской пол, а также инфратенториальное расположение метастаза, метастазы, вызывающие нарушения ликвородинамики, супратенториальные метастазы с выраженной дислокацией [18, 19, 20]
Вторая траектория: постепенное снижение с острыми эпизодами и восстановлением		
Рассеянный склероз (РС)	Ожидаемая продолжительность жизни на 7–10 лет меньше, а смертность почти в три раза выше, чем в общей популяции Среднее время до смерти – 35–50 лет для пациентов с вторично прогрессирующим РС. Вероятность развития второго эпизода через 2 года – 17–45%, через 5 лет – около 50%, через 10 лет – 60% и 68% через 14 лет. Среднее время до второго эпизода составляет около 2 лет [21] Первично-прогрессирующий РС – среднее время до смерти 33 года [22] Стойкая нетрудоспособность у 80% пациентов развивается через 20–25 лет, через 15–18 лет 50% нуждаются в помощи при ходьбе, прикованы к инвалидной коляске или постели [23]	Индивидуальный прогноз неопределенный Неблагоприятные прогностические признаки: старший возраст начала; множественные очаги при первом обострении; поражение спинного мозга в дебюте; атрофия головного мозга, по данным МРТ; неполная ремиссия после первого эпизода, а также развитие прогрессирующего течения [23]
Эпилепсия	Прогноз сильно зависит от этиологии Частота рефрактерной эпилепсии (РЭ) – 30% [24]. Хирургическое лечение РЭ приводит к сокращению частоты приступов от 21 до 91% в течение 5 и 10 лет [25, 26] Высокий риск внезапной смерти (SUDEP). На SUDEP, вероятно, приходится 15% всех смертей, связанных с эпилепсией [27]	Частота рецидива после первого неспровоцированного приступа у взрослых составляет от 21 до 45%, наибольший риск – в течение первых 2 лет. Частота рецидивов выше у лиц с структурной эпилепсией Раннее лечение противоэпилептическими препаратами снижает риск рецидива приступов в краткосрочной перспективе и не влияет на прогноз развития эпилепсии. Очаговые или ночные приступы и предшествующая травма головного мозга увеличивают риск рецидива приступа. Эпилептиформные разряды на ЭЭГ и нарушения нейровизуализации повышают риск рецидива. Вероятность ремиссии после установления диагноза эпилепсии составляет 42% через 5 лет и до 65% через 10 лет [27]
Миастения	Смертность в настоящее время составляет 3–4%, в целом большинство пациентов благодаря лечению имеют почти нормальную продолжительность жизни Исследований по прогнозу недостаточно Полная стабильная ремиссия была зарегистрирована у 3,6% MuSK-позитивных по сравнению с 22% у AChR-позитивных и дважды негативных пациентов [30] Около 10% пациентов с генерализованной миастенией рефрактерны к лечению [29]	Неблагоприятные прогностические факторы: возраст старше 40 лет, быстрое прогрессирование, высокие титры антител к ахетилхолиновым рецепторам и тимому Факторы, определяющие риск генерализации глазной формы миастении, на настоящий момент неизвестны Большинство пациентов с генерализованной формой миастении достигают максимальной степени слабости в течение 2–3 лет от начала заболевания, в этот период также происходит половина смертей от болезни. Те, кто пережили первые 3 года болезни, обычно достигают стабильного состояния или его улучшения. Тем не менее прогноз сильно варьируется: от ремиссии до смерти [29, 30]

Третья траектория: длительное медленно снижение		
Деменции (болезнь Альцгеймера [БА] и другие)	Диагноз БА часто откладывается на 3–5 и более лет. Средняя продолжительность от начала болезни до смерти составляет 9–10 лет [31], но наблюдается большая вариабельность: некоторые пациенты живут менее 5 лет, а другие – до 20 и более. Ожидаемая продолжительность жизни людей с запущенной деменцией аналогична продолжительности жизни людей с метастатическим раком молочной железы и застойной сердечной недостаточностью IV стадии [32] Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) – средняя выживаемость людей с ДТЛ после появления первых симптомов составляет 7 лет (диапазон от 2 до 20 лет). Наличие паркинсонизма отрицательно влияет на выживаемость. Сообщалось, что пациенты с ДТЛ имеют повышенный риск смертности и более короткую выживаемость по сравнению с пациентами с БА [33] Лобновисочная деменция (ЛВД) – средняя выживаемость после постановки диагноза составляет 3–10 лет, на ожидаемую продолжительность жизни влияют несколько факторов, в том числе использование нейролептиков. Тем не менее некоторые пациенты в исключительных случаях могут жить до 20 лет [34]	Ежегодное снижение результатов по шкале MMSE в среднем составляет 3–4 балла. Однако развитие болезни не является линейным (в первые годы снижение на 1–2 балла в год, далее на 4–5 баллов в год при умеренно-тяжелых стадиях заболевания). Факторы, которые связаны с более быстрым снижением когнитивных функций и более короткой выживаемостью: развитие паркинсонизма, психотических симптомов и ранних речевых нарушений [31, 33] Потенциальная польза (продление выживаемости, улучшение качества жизни, лучшее питание, снижение риска пролежней) и вред (увеличение риска развития пневмонии) использования энтерального зондового питания для пациентов с тяжелой деменцией, несмотря на его широкое использование, остаются неясными [35] Данные о том, различаются ли пациенты с ДТЛ и БА по скорости когнитивного снижения, противоречивы. Использование ингибиторов холинэстеразы было связано с отсрочкой госпитализации, тогда как использование антипсихотических препаратов было связано с заметной более высокой частотой госпитализаций в домах престарелых [33] Для ДТЛ коморбидность с деменцией альцгеймеровского типа является неблагоприятным прогностическим фактором При ЛВД развитие экстрапирамидных или особенно пирамидных симптомов является фактором более высокой скорости прогрессирования [34]
Болезнь Паркинсона (БП)	Средняя продолжительность жизни у мужчин с БП на 3,4 года ниже, у женщин на 5,3 года ниже, чем в аналогичной возрастной группе При дебюте в возрасте 60–65 лет средняя продолжительность жизни около 15 лет, у пациентов с началом заболевания от 40 до 64 лет – 20 лет, старше 65 лет – 5 лет [36]	Динамика статуса болезни на основе унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS) является лучшим предиктором возникновения будущих клинических событий, таких как смерть, инвалидность, когнитивные нарушения и депрессия, чем любые исходные характеристики болезни [36] Факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом: более старший возраст начала заболевания, акинетико-ригидная форма, а также значительная выраженность дофамин-нечувствительных симптомов (постуральная неустойчивость, нарушение походки, когнитивные нарушения, вегетативная недостаточность, депрессия и психоз) [37]
Атипичный паркинсонизм	Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – средняя продолжительность жизни примерно 6 лет (от 5 до 10), прогноз зависит от фенотипа, худший прогноз при типичном фенотипе (синдром Стила-Ричардсона-Ольшеского) Мультисистемная атрофия (МСА) – средняя продолжительность жизни составляет около 8 лет. Не установлено различий в выживаемости между МСА-Р и МСА-С; использование вспомогательных приспособлений для ходьбы и инвалидных колясок происходило в среднем через 3 и 5 лет соответственно от начала заболевания [38, 39] Кортикобазальная дегенерация (КБД) – смерть наступает в течение 10 лет после постановки диагноза [40]	Для МСА и ПНП важным прогностическим фактором является время достижения одного из клинически значимых этапов развития болезни (частые падения, когнитивные нарушения, неразборчивость речи, тяжелая дисфагия, зависимость от инвалидной коляски, использование мочевого катетера, проживание в специализированных учреждениях) К предикторам быстрого течения болезни для МСА относят раннюю вегетативную недостаточность, женский пол, более поздний возраст начала, проживание в неспециализированном учреждении; для ПНП – мужской пол, более поздний возраст начала [39]
Болезнь Гентингтона	Устойчиво прогрессирующее течение, смерть наступает в среднем через 15–20 лет после начала заболевания [41, 42]	Исследований по прогнозу недостаточно. Количество повторов ЦАГ коррелирует с возрастом дебюта, темпом прогрессирования моторных и когнитивных симптомов, а также с более быстрым снижением массы тела, но не имеет влияния на продолжительность болезни [41, 42]
Четвертая траектория – внезапное неврологическое ухудшение		
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	По оценкам, совокупный риск смерти через 28 дней, год и 5 лет после ОНМК составляет 28, 41 и 60% соответственно. Нефатальный инсульт связан с почти пятикратным увеличением риска смерти в период от 4 недель до года [43] Риск повторного инсульта наиболее высок на ранних этапах после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) – около 1% через 6 часов, 2% через 12 часов, 3% через 2 дня, 5% через 7 дней и 10% через 14 дней [43, 44] У молодых людей (18–50 лет), перенесших инсульт, 20-летний риск повторного ишемического инсульта составляет около 19% [45]	Шкала инсульта NIHSS предоставляет существенную прогностическую информацию относительно риска смертности в течение 30 дней. 30-дневная смертность от ОНМК, в зависимости от баллов по шкале NIHSS, составляет: от 0 до 7 баллов – 4,2%; от 8 до 13 баллов – 13,9%; от 14 до 21 баллов – 31,6%; от 22 до 42 баллов – 53,5% [44] Сосудистые факторы риска, предшествующие симптоматические сосудистые заболевания (включая инсульт, инфаркт миокарда или заболевание периферических артерий), нестабильное сосудистое заболевание (повторяющиеся недавние ишемические события в головном мозге), источники и причины эмболии (фибрилляция предсердий, эмболия из сердца или крупных артерий), церебральные микрокровоизлияния считаются возможными предикторами рецидива инсульта при долгосрочном наблюдении Прогностические инструменты: шкала ABCD – шкала оценки риска инсульта после ТИА (обновленные версии: шкала ABCD2 и ABCD3–I) и шкала инсульта NIHSS [43, 45]
Внутричерепное кровоизлияние (ВМК)	Летальность 34,6% в первые 7 дней, увеличивается до 50,3% через 30 дней и до 59,0% через год [46]	Предложена шкала оценки ВМК с использованием пяти переменных (шкала комы Глазго [ШКГ], объем ВМК, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, возраст и инфратенториальное кровоизлияние), на основе которых прогнозируются тяжесть ВМК и 30-дневная смертность. Для тех, кто пережил спонтанное ВМК, ежегодный риск рецидива оценивается в 2% за год [47]
Гипоксическая ишемическая энцефалопатия	27% пациентов в постгипоксической коме восстанавливают уровень сознания, около 9% остаются в вегетативном состоянии, 64% погибают. Из выживших 75% имеют плохой прогноз (индекс Бартела ниже 50) [48, 49]	Факторы плохого прогноза: отсутствие зрачкового и роговичного рефлексов через 24 часа после сердечно-легочной реанимации; ЭЭГ-паттерн («выскачка – подавление»), эпилептический статус в течение первых 24 часов, билатеральное отсутствие соматосенсорных вызванных потенциалов в течение первых 3 дней, продолжительность комы, менее 6 баллов по ШКГ в течение 72 часов от начала заболевания [48, 49]

Черепно-мозговая травма (ЧМТ)	Прогноз зависит от тяжести ЧМТ и характера травмы. До 80% ЧМТ являются легкими, около 10% – средней степени тяжести и 10% – тяжелыми. При легких ЧМТ у большинства пациентов симптомы разрешаются в течение месяца. При тяжелой ЧМТ (ШКГ ≤ 8) риск смерти – 30%, 5–15% пациентов переходят в вегетативное состояние, 30–65% пациентов в течение 12 месяцев возвращаются к функциональной независимости [50]	Неблагоприятные прогностические факторы: более низкий балл по ШКГ, изменения на компьютерной томографии (КТ), зрачковые нарушения, более старший возраст, ассоциированные экстракраниальные травмы, гипотензия, гипоксемия, пирексия, повышенное внутричерепное давление, сниженное церебральное перфузионное давление, нарушения свертывания крови Существуют прогностические модели для оценки риска смерти и тяжелой инвалидизации у пациентов с ЧМТ – CRASH и IMPACT [51, 52]
Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (синдром Гийена-Барре, СГБ)	Смертность варьирует от 1 до 18%. Смертность у пациентов, находящихся на ИВЛ, обычно выше и колеблется от 20 до 38,3% [53] Несмотря на проводимое лечение, около 25% пациентов нуждаются в ИВЛ сроком от нескольких дней до нескольких месяцев, около 5% умирают из-за дыхательной недостаточности Несмотря на лечение, до 20% пациентов не могут ходить без посторонней помощи через 4 недели, и только 60% полностью восстанавливают мышечную силу через год от начала заболевания, 14% пациентов остаются инвалидизированными [54]	Неблагоприятные прогностические факторы: более старший возраст начала (более 40–50 лет), предшествующая заболеванию диарея, выраженная слабость в конечностях в дебюте заболевания. Наличие положительных антител к ганглиозидам также может указывать на плохое восстановление Существуют прогностические индексы, оценивающие риск невозможности самостоятельной ходьбы через 6 месяцев после госпитализации (Erasmus GBS Outcome Scale) и риск необходимости использования ИВЛ в течение первой недели госпитализации (Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Scale) [55]

Таблица 2

Прогнозы при наиболее частых неврологических заболеваниях, не относящихся к траекториям выживания

Заболевание	Прогноз
Паралич Белла	Прогноз хороший, около 70% пациентов восстанавливаются спонтанно в течение 3–6 месяцев. При применении глюкокортикостероидов 80–85% пациентов достигают полного восстановления. Наиболее существенный фактор неполного восстановления – более выраженный прозопарез (V–VI баллов) по шкале Хауса-Бракманна (House-Brackmann), к другим факторам неполного восстановления относят возраст старше 40 лет, диабет, неконтролируемую гипертензию ЭМГ позволяет спрогнозировать восстановление у пациентов с тяжелым прозопарезом. У 15% развиваются осложнения – синкинезии и контрактуры [56]. Повторный паралич Белла наблюдается у 7–15% пациентов, беременность является фактором риска повторного паралича Белла [57]
Боль в спине	Прогноз при острой боли в спине хороший. Только 1/3 пациентов обращаются за медицинской помощью, из них у 70–90% состояние улучшается в течение 6–7 недель По прошествии 6 недель процесс улучшения замедляется. Повторные эпизоды боли встречаются примерно у 70% пациентов в течение 12 месяцев и также имеют хороший прогноз. Дискогенная боль в спине (связанная с грыжей межпозвоночного диска) является этиологическим фактором боли в спине менее чем у 5% пациентов [58] Оперативное вмешательство в связи с болью в спине показано ограниченному количеству пациентов. При наличии показаний хирургические вмешательства позволяют достичь более быстрого и существенного улучшения, чем консервативная терапия. Синдром оперированного позвоночника в среднем встречается у 5–20% прооперированных пациентов, диагноз зачастую запаздывает вследствие повторных операций [59]
Мигрень	По данным American Migraine Prevalence and Prevention study, в течение года у 84% пациентов мигрень персистирует, у 10% пациентов отмечается полная ремиссия, у 3% пациентов мигрень хронизируется [60] У пациентов может встречаться частая трансформация эпизодической мигрени в хроническую мигрень и наоборот. Распространенность мигрени нарастает у обоих полов до примерно 40 лет, а затем снижается. Длительные ремиссии распространены и чаще встречаются у мужчин; известные факторы, ассоциированные с ремиссиями – более высокий уровень образования и наличие супруга (супруги). К факторам прогрессирования мигрени относят возраст, низкий уровень образования, социально-экономический статус, травмы головы, частоту приступов, ожирение, лекарственный абзус, чрезмерный прием кофеина, стрессовые события, храп, другие болевые синдромы. Применение профилактической терапии позволяет снизить частоту приступов [61]
Эссенциальный тремор (ЭТ)	Исследований по прогнозу недостаточно. Прогрессирование заболевания медленное; могут быть отличия в скорости прогрессирования семейного и несемейного ЭТ К факторам возможного прогрессирования относят ассиметричный тремор и односторонний дебют тремора. Для значительного количества пациентов ЭТ является инвалидизирующим заболеванием Выраженность инвалидизации связана с локализацией тремора и его амплитудой. Степень функциональных нарушений коррелирует с выраженностью кинетического тремора в руках [62] ЭТ может быть ассоциирован с повышенным риском развития болезни Паркинсона. Продолжительность жизни у людей с ЭТ не отличается от общей популяции [63]

- ключевое прогностическое сообщение должно быть скоординировано всей мультидисциплинарной командой по лечению и уходу, чтобы избежать путаницы и не предоставлять пациенту и его семье различные прогнозы.

Среди общих принципов эффективного межличностного общения между врачом и пациентом при сообщении прогноза можно выделить: сопереживание (эмпатию), использование протокола сообщения плохих новостей (например, SPIKES) [64], установление и поддержание зрительного контакта, минимизацию прерываний беседы, гибкое ведение беседы в зависимости от вербальных и невербальных сигналов от пациента и его близких, признание выражаемых пациентом эмоций, «узаконивание» их уместности и нормальности реакции.

Заключение

Спецификой неврологического прогноза является значительная неопределенность, но часть пациентов ждут от врачей более четких прогнозов. Каждая беседа по обсуждению прогноза требует от врача, с одной стороны, достаточного оптимизма, с другой – знания, когда излишек оптимизма может нанести вред (напрасная трата ресурсов, ненужные страдания, эмоционально-психологическая неготовность пациента к подобной беседе). Выбор и поддержание верного тона беседы по обсуждению прогноза является непростой задачей и требует от врача как достаточных эмоциональных ресурсов, так и осознания собственных предубеждений и ограничений. Мы надеемся, что данные по прогнозам и благоприятным и неблагоприятным прогностическим факторам при различных неврологических заболеваниях, перечисленным в данной статье, помогут врачам в работе с пациентами.

Список литературы / References

1. Prognosis of Neurological Diseases. S. Angelo, L. Giuseppe, Chiapparini, Luisa 2015.
2. Gill T.M. The central role of prognosis in clinical decision making. *JAMA*. 2012 Jan 11; 307 (2): 199–200. DOI: 10.1001/jama.2011.1992.
3. Christakis N.A., Washyna T.J. Attitude and self-reported practice regarding prognostication in a national sample of internists. *Arch Intern Med*. 1998 Nov 23; 158 (21): 2389–95. DOI: 10.1001/archinte.158.21.2389.
4. Holloway R.G., Gramling R., Kelly A.G. Estimating and communicating prognosis in advanced neurologic disease. *Neurology*. 2013; 80 (8): 764–772. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318282509c.
5. Erde E.L., Nadal E.C., Scholl T.O. On truth telling and the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Fam Pract*. 1988 Apr; 26 (4): 401–6.
6. Halkett G.K., Lobb E.A., Oldham L., et al. The information and support needs of patients diagnosed with High Grade Glioma. *Patient Educ Couns*. 2010 Apr; 79 (1): 112–9. DOI: 10.1016/j.pec.2009.08.013.
7. Clayton J.M., Hancock K.M., Butow P.N., et al. Clinical practice guidelines for communicating prognosis and end-of-life issues with adults in the advanced stages of a life-limiting illness, and their caregivers. *Med J Aust*. 2007 Jun 18; 186 (5): S77–S105. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01100.x.
8. Finley Caulfield A., Gabler L., Lansberg M.G., et al. Outcome prediction in mechanically ventilated neurologic patients by junior neurointensivists. *Neurology*. 2010 Apr 6; 74 (14): 1096–101. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d8197f.
9. Hemphill J.C. 3rd, Newman J., Zhao S., et al. Hospital use of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2004 May; 35 (5): 1130–4. DOI: 10.1161/01.STR.0000125858.71051.ca.
10. Becker K.J., Baxter A.B., Cohen W.A., et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology*. 2001 Mar 27; 56 (6): 766–72. DOI: 10.1212/wnl.56.6.766.
11. Fried T.R., Bradley E.H., Towle V.R., et al. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med*. 2002 Apr 4; 346 (14): 1061–6. DOI: 10.1056/NEJMs012528.
12. Youmran L.C., Lee S.J., Schonberg M.A., et al. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jan 11; 307 (2): 182–92. DOI: 10.1001/jama.2011.1966.
13. Knibb J.E., Keren N., Kulka A., et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2016 Dec; 87 (12): 1361–1367. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312908.
14. Chiò A., Logroscino G., Hardiman O., et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Oct-Dec; 10 (5–6): 310–23. DOI: 10.3109/17482960802566824.
15. Osama A., Khairi Alindini, Ahmad R., Abuzinadah. Maximizing the Survival of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Current Perspectives. *Neurology Research International*, vol. 2018, Article_ID6534150, 12 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6534150>.
16. Delgado-López P.D., Corrales-García E.M. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol*. 2016 Nov; 18 (11): 1062–1071. DOI: 10.1007/s12094-016-1497-x.
17. Poon M.T.C., Sudlow C.L.M., Figueroa J.D., et al. Longer-term (≥ 2 years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2010, 11622 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68011-4>.
18. Rastogi K., Bhaskar S., Gupta S., et al. Palliation of Brain Metastases: Analysis of Prognostic Factors Affecting Overall Survival. *Indian J Palliat Care*. 2018 Jul-Sep; 24 (3): 308–312. DOI: 10.4103/ijpc.ijpc_1_18. PMID: 30111944.
19. Hall W., Djallilian H., Nussbaum E., et al. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol*. 17, 279–286 (2000). <https://doi.org/10.1007/BF02782192>. PMID: 11114706.
20. Steiner J.K. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013 May 2; 4 (Suppl 4): S192–202. DOI: 10.4103/2152-7806.112966. PMID: 23717790.
21. Tremlett H., Zhao Y., Rieckmann P., et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jun 15; 74 (24): 2004–15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e3973f.
22. Rice C.M., Cottrell D., Wilkins A., et al. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct; 84 (10): 1100–6. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304140.
23. Kremenchutzky M., Rice G.P., Baskerville J., et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar; 129 (Pt 3): 584–94. DOI: 10.1093/brain/awh721.
24. Picot M.C., Baldy-Moulinier M., Daurès J.P., et al. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008 Jul; 49 (7): 1230–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x.
25. McIntosh A.M., Kahins R.M., Mitchell L.A., et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004 Sep; 127 (Pt 9): 2018–30. DOI: 10.1093/brain/awh221.
26. de Tisi J., Bell G.S., Peacock J.L., et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011 Oct 15; 378 (9800): 1388–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8.
27. Nashef L., So E.L., Ryvlin P., et al. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Feb; 53 (2): 227–33. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x.
28. Rizvi S., Ladino L.D., Hernandez-Ronquillo L., et al. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*. 2017 Jul; 49: 46–53. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.02.006.
29. Boggi F., Andreatta F., Maggi L., et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology*. 2013 Jan 8; 80 (2): 188–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b907b.
30. Wang L., Zhang Y., He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2017 Apr 19; 17 (1): 77. DOI: 10.1186/s12883-017-0857-7.
31. Heyman A., Peterson B., Fillenbaum G., et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part XIV: Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996 Mar; 46 (3): 656–60. DOI: 10.1212/wnl.46.3.656.
32. Rait G., Walters K., Bottomley C., et al. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. *BMJ*. 2010 Aug 5; 341: c3584. DOI: 10.1136/bmj.c3584.
33. Williams M.M., Xiong C., Morris J.C., et al. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Dec 12; 67 (11): 1935–41. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247041.63081.98.
34. Hodges J.R., Davies R., Xuereb J., et al. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2003 Aug 12; 61 (3): 349–54. DOI: 10.1212/01.wnl.0000078928.20107.52.
35. Sampson E.L., Candy B., Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15; 2009 (2): CD007209. DOI: 10.1002/14651858.cd007209.pub2.
36. Willis A.W., Schootman M., Kung N., et al. Predictors of survival in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2012 May; 69 (5): 601–7. DOI: 10.1001/archneurol.2011.12370.
37. de Lau LM, Verbaan D, van Rooden SM, Marinus J. Relation of clinical subtypes in Parkinson's disease with survival. *Mov Disord*. 2014 Jan; 29 (1): 150–1. DOI: 10.1002/mds.25652.
38. Ling H. Clinical Approach to Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord*. 2016 Jan; 9 (1): 3–13. DOI: 10.14802/jmd.15060.
39. O'Sullivan S.S., Massey L.A., Williams D.R., et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. 2008 May; 131 (Pt 5): 1362–72. DOI: 10.1093/brain/awn065.
40. Litvan I., Grimes D.A., Lang A.E. Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Adv Neurol*. 2000; 82: 183–96.
41. Roos R.A. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec 20; 5: 40. DOI: 10.1186/1750-1172-5-40.
42. Long J.D., Langbehn D.R., Tabrizi S.J., et al. Validation of a prognostic index for Huntington's disease. *Mov Disord*. 2017 Feb; 32 (2): 256–263. DOI: 10.1002/mds.26838.
43. Brønnum-Hansen H., Davidsen M., Thorvaldsen P., et al. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*. 2001 Sep; 32 (9): 2131–6. DOI: 10.1161/hso901.094253.
44. Fonarow G.C., Saver J.L., Smith E.E., et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012 Feb; 1 (1): 42–50. DOI: 10.1161/jaha.111.000034.
45. Chandratheva A., Geraghty O.C., Luengo-Fernandez R., et al. ABCD2 score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack. *Stroke*. 2010 May; 41 (5): 851–6. DOI: 10.1161/strokeaha.109.570010.
46. Sacco S., Marini C., Toni D., et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009 Feb; 40 (2): 394–9. DOI: 10.1161/strokeaha.108.523209.
47. Hemphill J.C. 3rd, Bonovich D.C., Besmeris L., et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001 Apr; 32 (4): 891–7. DOI: 10.1161/01.str.32.4.891.
48. Zandbergen E.G., de Haan R.J., Reitsma J.B., et al. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 2003 Nov; 29 (11): 1911–5. DOI: 10.1007/s00134-003-1951-4.
49. Wijckels E.F., Hijdra A., Young G.B., et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006 Jul 25; 67 (2): 203–10. DOI: 10.1212/01.wnl.0000227183.21314.c.
50. Jiang JY, Gao GY, Li WP, Yu MK, Zhu C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002 Jul; 19 (7): 869–74. DOI: 10.1089/08977150260190456.
51. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Pocock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yuthakasemsunt S. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008 Feb 23; 336 (7641): 425–9. DOI: 10.1136/bmj.39461.643438.25.
52. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, Marmarou A, Roberts I, Habbema JD, Maas AI. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008 Aug 5; 5 (8): e165; Discussion e165. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050165.
53. Netto A.B., Taly A.B., Kulkarni G.B., et al. Mortality in mechanically ventilated patients of Guillain Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011 Oct; 14 (4): 262–6. DOI: 10.4103/0972-2327.91942.
54. Rajabally Y.A., Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83 (7): 711–8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301882.
55. Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L., et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2011 Mar 15; 76 (11): 968–75. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182104407.
56. Peitersen E. The natural history of Bell's palsy. *Am J Otol*. 1982 Oct; 4 (2): 107–11.
57. Yoo M.C., Soh Y., Chon J., et al. Evaluation of Factors Associated With Favorable Outcomes in Adults With Bell Palsy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Mar 1; 146 (3): 256–263. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.4312.
58. Carey T.S., Evans A.T., Hadler N.M., et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Feb 1; 21 (3): 339–44. DOI: 10.1097/00007632-199602010-00018.
59. Thomson S. Failed back surgery syndrome – definition, epidemiology and demographics. *Br J Pain*. 2013 Feb; 7 (1): 56–9. DOI: 10.1177/2049463713749096.
60. Bigal M.E., Lipton R.B. The prognosis of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2008 Jun; 21 (3): 301–8. DOI: 10.1097/WCO.0b013e318328300c65.
61. Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30; 68 (5): 343–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
62. Rajput A., Robinson C.A., Rajput A.H. Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*. 2004 Mar 23; 62 (6): 932–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000115145.18830.
63. Benito-León J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2009 Apr; 80 (4): 423–5. DOI: 10.1136/jnnp.2008.147223.
64. Бриль Е.В., Кузнецова О.В., Хасина А.В., Зимнякова О.С. Обучение и развитие навыков коммуникации – неотъемлемая часть профессионализма врача. *Главврач*. 2019. № 10. С. 9–15. Бриль Е.В., Кузнецова О.В., Хасина А.В., Зимнякова О.С. Training and development of communication skills is an integral part of the professionalism of a doctor. *Glavvrach*. 2019. № 10. p. 9–15.

Статья поступила / Received 03.09.21
Получена после рецензирования / Revised 04.09.21
Принята к публикации / Accepted 06.09.21

Сведения об авторах

Бриль Екатерина Витальевна, к.м.н., доцент, рук.¹ ORCID: 0000-0002-6524-4490
Хасина Анна Владимировна, психолог; эксперт по развитию дружественного сервиса в медицине; директор МАС-менеджмент, MBA. ORCID: 0000-0002-3249-803X
Аббасов Фархад Акиф оглы, врач-невролог¹. <https://orcid.org/0000-0003-0608-2433>
Зимнякова Ольга Сергеевна, к.м.н., врач-невролог, доцент кафедры неврологии МБУ ИНО¹
Федорова Наталья Владимировна, д.м.н., проф. кафедры неврологии². ORCID: 0000-0002-8836-9990

¹Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Бриль Екатерина Витальевна. E-mail: e.brill@inbox.ru

About authors

Bril Ekaterina V., PhD Med, associate professor, head¹. ORCID: 0000-0002-6524-4490
Hasina Anna V., psychologist, expert in development of friendly service in medicine, director of MAC-management, MBA. ORCID: 0000-0002-3249-803X
Abbasov Farhad A., neurologist¹. <https://orcid.org/0000-0003-0608-2433>
Zimnyakova Olga S., PhD Med, neurologist, associate professor at Dept of Neurology¹
Fedorova Natalia V., DM Sci, professor at Dept of Neurology². ORCID: 0000-0002-8836-9990

¹Federal Neurological Centre for Extrapyramidal Diseases and Mental Health of the State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Bril Ekaterina V. E-mail: e.brill@inbox.ru

For citation: Bril E.V., Hasina A.V., Abbasov F.A., Zimnyakova O.S., Fedorova N.V. Estimation and discussion of prognosis in neurologic practice. *Communication issues with patient with neurological disease. Medical alphabet*. 2021; (22): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-55-60>





XXIII КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

23-24 СЕНТЯБРЯ 2021

ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

КОНГРЕСС ПРОВОДИТСЯ В СООТВЕТСТВИИ С ПЛАНом
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ МИНЗДРАВА РОССИИ

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Отделение медицинских наук РАН
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- ОО «Человек и его здоровье»

Технический организатор:
ООО «Ай Си Эс»

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА
заведующий кафедрой и клиникой неврологии
им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ
им. И.И. Мечникова профессор **С.В. Лобзин**



В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА:

- Лекторий для неврологов России с участием ведущих мировых экспертов
- Секционные заседания по новейшим вопросам неврологии, кардионеврологии, офтальмоневрологии, нейроонкологии и нейроинфекций
- Круглые столы и дискуссионные площадки
- Конкурс на представление сложного или редкого клинического случая
- Тематическая выставка



ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 20 АПРЕЛЯ 2021

срок приема заявок на доклад

ДО 14 МАЯ 2021

срок приема тезисов
и заявок на представление
сложного или редкого
клинического случая



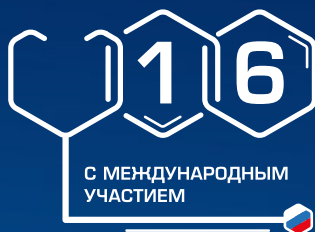
Подробная информация
и регистрация на сайте:
www.congress-ph.ru.
+7 (812) 677-31-56
welcome@congress-ph.ru



**УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ
СЛУШАТЕЛЯ БЕСПЛАТНОЕ,**

РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА

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



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

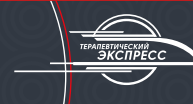
МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

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



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Неврология и психиатрия»**

Стоимость печатной версии журнала при подписке через редакцию составляет 500 руб. за номер, электронной версии – 350 руб. за номер.

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия **«Неврология и психиатрия»** – 4 выпуска в год 2021.

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

- Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru.
- Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/> podpiska-na-zhurnaly/ в разделе **Издательство медицинской литературы**.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

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



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источник информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.gosminzdrav.ru, на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г.; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018 г.; письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 08.05.2018 г.; письмо № 7358 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ от 07.04.2020 г. 3. Погорель В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко Н.И., Васильевская Н.А. с соавт. Биолетель экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полужарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл РУ ЛП-Н(000107)–(РФ-РУ) от 29.12.2020 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг РУ ЛП-Н(000086)–(РФ-РУ) от 30.10.2020 г. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг РУ ЛП-Н (000066) – (РФ-РУ) от 03.06.2020 г. 9. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 9, с. 39-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молекула жизни® за достижения в области фармации в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-Н (000066) - (РФ-РУ) от 03.06.2020 г.

Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛП-Н(000086)–(РФ-РУ) от 30.10.2020 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № ЛП-Н(000107)–(РФ-РУ) от 29.12.2020 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов, д. 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

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



Современная **НЕВРОЛОГИЯ**

от НАО «Северная звезда»



ЭСЦИТАЛОПРАМ-С3

- Антидепрессант из группы СИОЗС с выраженным противотревожным эффектом
- Сочетает антидепрессивное и стимулирующее действие



Форма выпуска:
○ 10 мг №30

Препараты 1-й линии для лечения депрессии

Селективный ингибитор
обратного захвата серотонина
2-го поколения

ПАРОКСЕТИН-С3

- Антидепрессант из группы СИОЗС с выраженным седативным действием
- Сочетает тимоаналептическое и анксиолитическое действие
- Не угнетает ЦНС, не нарушает психомоторные функции



Форма выпуска:
○ 20 мг №30

реклама

Отпускаются по рецепту. Имеются противопоказания

25 ЛЕТ

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!