

ISSN 2078-5631

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 10 / 2022



Neurology
& Psychiatry

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (2)



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

XXIV КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

НЕВРОЛОГИЯ **22-23 СЕНТЯБРЯ 2022**

К 160-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФ. Л. В. БЛУМЕНАУ

Санкт-Петербург, Отель «Crowne Plaza St. Petersburg Airport»

WWW.DAVIDENKOVREADINGS.RU



ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Миастения и нервно-мышечные болезни
- Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания нервной системы
- Вопросы психоневрологии. Неврозы и астенические состояния.
- Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- Заболевания центральной и периферической нервной системы
- Вопросы и методы диагностики неврологических заболеваний
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Проблема боли
- Головокружение и нарушение равновесия
- Эпилепсия
- Тики и нарушения сна
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация
- Актуальные проблемы детской неврологии
- Гериатрия в неврологии
- Офтальмоневрология
- Нейроонкология
- Наследственные и нервно-мышечные заболевания
- Вопросы нейрокардиологии
- Травмы головного и спинного мозга и их последствия
- Клинические случаи в неврологии

В РАМКАХ КОНГРЕССА СОСТОИТСЯ КОНКУРС СЛОЖНЫХ И РЕДКИХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ПО СЛЕДУЮЩИМ ТЕМАТИКАМ:

- Острая и хроническая цереброваскулярная патология
- Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания нервной системы
- Нейродегенеративные заболевания
- Нервно-мышечные заболевания
- Заболевания периферической нервной системы
- Наследственные заболевания нервной системы

ДО 18 АПРЕЛЯ - СРОК ПРИЕМА ЗАЯВОК НА ДОКЛАД

ДО 13 МАЯ - СРОК ПРИЕМА ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СЛОЖНОГО ИЛИ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ СЛУШАТЕЛЯ - БЕСПЛАТНОЕ. РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА.

Подробная информация
и регистрация на сайте:
www.congress-ph.ru



Продолжаем принимать
заявки от партнеров
и участников выставки



+7 (812) 677-31-56



welcome@congress-ph.ru

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00

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

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

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: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.
ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 выпусков в год.

Подписано в печать 30.05.2022.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

7 Неврологические аспекты тревожных расстройств

Л. С. Чутко, С. Ю. Сурушикина, Е. А. Яковенко, Д. В. Чередниченко

12 Клинико-лабораторное обоснование применения корректоров метаболизма для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде на фоне цереброваскулярной болезни

М. Г. Соколова, М. А. Привалова, О. Н. Зуева, О. И. Цибирова, И. А. Божков, В. Ю. Лобзин, Д. А. Сотникова, Н. С. Сотников

18 Эмоционально-личностные особенности пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением и их влияние на развитие функционального головокружения

С. А. Макаров, А. Л. Гусева, О. М. Доронина

24 Влияние одномоментных многоуровневых операций на функциональную мобильность детей с церебральным параличом

Г. А. Каримуллин, Е. В. Левитина, В. А. Змановская, И. А. Лебедев, О. А. Дубровина

28 Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (фармакологический подход)

В. Л. Козловский, М. Ю. Попов, Д. Н. Костерин, О. В. Лепик

36 Концепция 5П-медицины для предупреждения острой церебральной ишемии у женщин

К. Б. Маньшева

40 «Отолитовое» головокружение

М. В. Замерград, С. С. Масуева, А. Л. Гусева, С. П. Грачев

45 Редкое сочетание причин ишемического инсульта у пациентки молодого возраста (клиническое наблюдение)

А. В. Кокухин, И. А. Лебедев, О. А. Дубровина, А. В. Тяпкин, Т. Э. Вербас

50 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

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 расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформить ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Штаталова Н.А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием 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

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial OfficeOffice 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia**Editor-in-Chief**

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor**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: 40 issues per year.

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

Signed for press: 30 May 2022.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 Neurological aspects of anxiety disorders**
L. S. Chutko, E. A. Yakovenko, S. Yu. Surushkina, D. V. Cherednichenko
- 12 Clinical and laboratory rationale for use of correctors of metabolism for treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19 in acute period with background of cerebrovascular disease**
M. G. Sokolova, M. A. Privalova, O. N. Zueva, O. I. Tsibirova, I. A. Bozhkov, V. Yu. Lobzin, D. A. Sotnikova, N. S. Sotnikov
- 18 Emotional and personal characteristics of patients with benign paroxysmal positional vertigo and their influence on development of functional dizziness**
S. A. Makarov, A. L. Guseva, O. M. Doronina
- 24 Effect of single-event multilevel surgery on functional mobility of children with cerebral palsy**
G. A. Karimullin, E. V. Levitina, V. A. Zmanovskaya, I. A. Lebedev
- 28 Combination therapy with antipsychotics and antidepressants (pharmacological approach)**
V. L. Kozlovskii, M. Yu. Popov, D. N. Kosterin, O. V. Lepik
- 36 Concept of 5P-medicine for prevention of acute cerebral ischemia in women**
K. B. Manyшева
- 40 'Otolithic' dizziness**
M. V. Zamergrad, S. S. Masueva, A. L. Guseva, S. P. Grachev
- 45 Rare combination of causes of ischemic stroke in young patient (clinical observation)**
A. V. Kokukhin, I. A. Lebedev, O. A. Dubrovina, A. V. Tyapkin, T. E. Verbakh
- 50 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

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., acad. 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 в общей врачебной практике»), 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, 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., acad. 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)

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

Щерб 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 «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии 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 «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии 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»

Мазо Галина Элевна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; 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)

Путилина 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 «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

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

Торопцова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБУ «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

Petrikov S. S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DMSci (habil.), professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

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

Babaeva A. R. (*Rheumatology in general medical practice*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

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

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

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

Golubev V. L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

Ostroumova O. D., DMSci (habil.), 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*), DMSci (habil.), professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Neurology and psychiatry' series

Science Editor

Golubev V. L., DMSci (habil.), 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., DMSci (habil.), prof. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

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

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

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

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

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

Ivanov M. V., DMSci (habil.), prof. of V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Kamchatnov P. R., DMSci (habil.), prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Kozlovsky V. L., DMSci (habil.), prof. of V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Kostenko E. V., DMSci (habil.), 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

Mazo G. E., DMSci (habil.), chief researcher in V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Makarov I. V., DMSci (habil.), prof. of V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; 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., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Putilina M. V., DMSci (habil.), prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Semyonova N. V., DMSci (habil.), chief researcher in V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

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

Toroptsova N. V., DMSci (habil.), head of Osteoporosis Laboratory of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

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

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

Неврологические аспекты тревожных расстройств

А. С. Чутко, С. Ю. Сурушкина, Е. А. Яковенко, Д. В. Чередниченко

ФГБУН «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор научных публикаций, посвященных изучению проблемы тревожных расстройств. Авторами изложены различные взгляды на нейробиологические механизмы патогенеза этих расстройств, рассмотрены основные соматические, неврологические и когнитивные нарушения, характерные для тревожных расстройств. Также рассмотрены современные подходы к фармакологической терапии тревожных расстройств и основные методики психотерапевтической коррекции, применяющиеся в их лечении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревожное расстройство.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



А. С. Чутко



С. Ю. Сурушкина



Е. А. Яковенко



Д. В. Чередниченко

Neurological aspects of anxiety disorders

L. S. Chutko, E. A. Yakovenko, S. Yu. Surushkina, D. V. Cherednichenko

Institute of Human Brain n.a. N. P. Bekhtereva, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The article presents an overview of scientific publications devoted to the study of the problem of anxiety disorders. The authors present various views on the neurobiological mechanisms of the pathogenesis of these disorders, consider the main somatic, neurological and cognitive disorders characteristic of anxiety disorders. Also considered are modern approaches to the pharmacological treatment of anxiety disorders and the main methods of psychotherapeutic correction used in their treatment.

KEY WORDS: anxiety disorders.

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

Тревожные расстройства, согласно нозологической классификации, относятся к группе невротических расстройств и, соответственно, основными специалистами, курирующими пациентов с этой патологией, являются прежде всего психотерапевты и психиатры. Однако пациенты с различными формами тревожных расстройств зачастую обращаются к неврологам и терапевтам с жалобами преимущественно соматического характера и, учитывая большую распространенность данной патологии, составляют значимую долю обращений на амбулаторном приеме. Так, согласно опубликованным данным эпидемиологических исследований, в течение жизни от тревожных расстройств страдает каждый третий (33,7%) житель развитых стран, причем у женщин данная патология встречается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [1]. Необходимо отметить, что во время пандемии COVID-19, частота выявления тревожных расстройств значительно выросла [2, 3]. Кроме этого, результаты ряда исследований современного патоморфоза невротических расстройств свидетельствуют о высокой тенденции к их затяжному течению, характеризующемуся устойчивостью симптоматики и потерей связи с основной психотравмирующей ситуацией [4, 5].

Под тревогой понимают субъективно неприятное эмоциональное состояние: чувство неопределенности, ожидание плохих событий, трудноопределимые предчувствия. Тревога может являться проявлением как нормальной эмоциональной реакции, так и расстройства невротического спектра. Нормальная (адаптационная) тревога может быть следствием эмоционального дискомфорта,

обусловленного неопределенностью перспектив, и ее появление обусловлено угрожающей ситуацией. Такая тревога обычно непродолжительна и носит умеренный характер, не препятствуя продуктивной деятельности человека. Р. Мэй (2001) приводит следующее определение: «Тревога есть опасение в ситуации, когда под угрозой оказывается ценность, которая, по ощущению человека, жизненно важна для существования его личности» [6].

Патологическая тревога является ведущим симптомом тревожных расстройств. Согласно Р. Либ и Г.-У. Витхен (2003), основными признаками патологической тревоги являются следующие: 1) тревожная реакция и избегающее поведение переживаются людьми, страдающими этим заболеванием, как необоснованные, неадекватно сильные и слишком часто возникающие, 2) они начинают избегать ситуаций, вызывающих тревогу, и теряют контроль над тревогой, 3) тревожные реакции возникают последовательно и продолжаются дольше обычного и 4) ведут к нарушению качества жизни [7].

По мнению С. Кьеркегора, тревога порождается свободой выбора, является результатом столкновения человека с разнообразием возможностей [8]. Выбор всегда таит в себе неизвестность, неопределенность и потому становится источником тревоги. Он показывает, что патологическая тревога, связывающая человека и лишаящая его возможности творить, рождается в той ситуации, когда человеку не удастся двигаться вперед, переживая нормальную тревогу.

Нейробиология тревожных расстройств

В происхождении тревожных расстройств большую роль играет взаимодействие биологических, психологических и средовых факторов. В рамках данной статьи мы коснемся только нейробиологических аспектов патогенеза. В патогенезе тревоги большое значение имеют нарушения нейротрансмиттерных серотонинергических и норадренергических систем. Основной структурой головного мозга, ответственной за формирование тревоги, является лимбическая система. Таким образом, нейробиологическим субстратом тревожных расстройств являются дисфункции в области гиппокампа и миндалины [9]. Миндалина объединяет информацию от корковых и таламических сенсорных входов для создания поведенческих выходных сигналов, связанных со страхом и тревогой. Данные МРТ пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР) показывают увеличение объема серого вещества правой миндалины [10]. Кроме того, активация миндалины и средней лобной извилины в ответ на представление эмоциональных лиц может отличать пациентов с ГТР от других тревожных расстройств, что указывает на различные дисфункции нейронных сетей при тревожных расстройствах [11].

В разных работах обнаружена аномальная или измененная активность в таких областях мозга, как передняя поясная извилина, префронтальная кора, средняя лобная извилина, которые связывают с нейробиологической тревогой и эмоциональной регуляцией, что позволяет предположить, что нарушения в этих областях специфичны для тревоги [12].

А. Etkin и А. Schatzberg (2011) показали роль снижения активации передней поясной извилины в генезе тревоги. При тревоге активируется «круг страха», включающий миндалевидное тело, вентральные отделы префронтальной коры и передние отделы *singulate* кортекса [13]. Дефицит эмоциональной регуляции не позволяет преодолеть «нормальные» страхи или привыкнуть к ним. Дисгабитация (отсутствие привыкания) страхов обуславливает возвращение преодоленного страха.

Обработка информации в значительной степени зависит от тормозного контроля, связанного с работой префронтальной коры [14]. По мнению J. Li и соавт. (2020), ведущим механизмом возникновения тревожных расстройств является нарушение нисходящего контроля эмоций со стороны префронтальной коры [15]. В связи с этим следует упомянуть исследования, проведенные с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), свидетельствующие о снижении активности дорсолатеральной префронтальной коры у пациентов с тревожными расстройствами [16]. Функциональное взаимодействие миндалевидного тела и префронтальной коры может помочь поддерживать работоспособность в условиях тревоги. Гипоактивация префронтальной коры приводит к эмоциональной дисрегуляции и дефициту контроля внимания и может быть частью критического перехода от диспозиционного высокого уровня тревоги (личностной тревожности) к клинически выраженному тревожному расстройству [17].

Согласно теории J.A. Gray (2000), гиппокамп, миндалина и префронтальная кора объединены в три функциональные системы: систему активации поведения (behavior activation

system, BAS), систему торможения поведения (behavior inhibition system, BIS) и систему борьбы, или бегства (fight flight system, FFS) [18]. BAS мотивирует поведение, направленное на приближение к объекту, включая социальное взаимодействие и ощущение позитивных эмоций. BIS ответственна за торможение, избегающее поведение, в том числе избегание социальных контактов и боли. Влияние данных систем носит антагонистический характер. BAS прямо коррелирует с высокими показателями экстравертированности, умением социального взаимодействия и поведением, направленным на поиск позитивных эмоций. По мнению J.A. Gray, главную роль в развитии тревожных расстройств играет чрезмерная активация активности BIS и снижение активности BAS. Это приводит к повышению негативного аффекта, возникновению постоянного напряжения и тревоги, недостаточной мотивации к совершению социальных взаимодействий и т.д. [18].

Клинические проявления тревожных расстройств

Ведущими проявлениями патологической тревоги со стороны психоэмоциональной сферы являются такие симптомы, как внутреннее напряжение, повышенная озабоченность, различные опасения и неоправданное беспокойство по различным причинам. Пациенты с тревожными расстройствами абсолютно не могут переносить ситуации неопределенности и из всех возможных вариантов развития событий заранее предполагают наиболее неблагоприятный, хотя, в принципе, возможный [19].

Следует отметить, что часто у пациентов чувство тревоги остается неосознанным и подменяется другими эмоциональными реакциями. Раздражительность, агрессивность, враждебность могут выступать в качестве реакций на вызывающие тревогу ситуации [20]. Одна из наиболее частых маскировок тревожности – переименование. «Я раздражен; я в напряжении; у меня слабость; я боюсь; мне грустно; я постоянно просыпаюсь по ночам; я не чувствую себя самим собой», – пациенты используют десятки слов и выражений для обозначения состояния тревожности [20].

Патологическая тревога обуславливает и наличие ряда особенностей в поведении пациентов. Среди внешних признаков у пациента с тревожными расстройствами обычно можно отметить беспокойные движения, суетливость, привычку что-нибудь тереть руками, тремор пальцев, нахмуренные брови, напряженное лицо, глубокие вздохи или учащенное дыхание, бледность лица, частые глотательные движения [22]. Также часто наблюдаемой особенностью тревожных пациентов является многоречивость. Таким образом пациент стремится скрыть свою тревожность и «обезоружить» консультанта. Непрерывное говорение – это своеобразная форма самозащиты [20].

По причине трудностей осознания имеющихся эмоциональных симптомов пациенты с тревожными расстройствами на приеме у врача реже предъявляют жалобы психологического характера (тревогу и т.д.), гораздо чаще причиной обращения являются соматические жалобы.

Соматические симптомы, сопряженные с патологической тревогой, можно разделить на две большие группы. Первая – симптомы, связанные с мышечным напряжением, и вторая – симптомы, связанные с вегетативной гиперактив-

вацией. Симптомы обеих групп продуцируются тревогой и являются ее облигатным признаком. К первой группе симптомов следует отнести ощущение мышечного напряжения, тремор, боль в мышцах, сведение мышц, головную боль напряжения, неусидчивость. Ко второй группе относятся симптомы вегетативной гиперактивации. Они проявляются вегетативными нарушениями в сердечно-сосудистой, дыхательной, абдоминальной или мочеполовой сферах [21].

Таким образом, в начале заболевания у больных с тревожными расстройствами могут наблюдаться только соматические симптомы, связанные с психическим напряжением, которое пациентами может не осознаваться. В результате превалирования в клинической картине соматических и вегетативных проявлений пациенты с ГТР, особенно на начальных этапах заболевания, чаще обращаются не к психиатрам, а к терапевтам и неврологам. Именно поэтому такие пациенты длительное время могут наблюдаться в терапевтических и неврологических клиниках и относиться к контингенту «непонятных» больных с необъяснимыми симптомами.

Согласно Н. Wittchen и соавт. (2002), клинические проявления генерализованного тревожного расстройства (ГТР) часто замаскированы соматическими симптомами (48%), жалобами на боль (35%), расстройства сна (33%), а также депрессивной симптоматикой (16%) [22]. Проведенные нами ранее исследования показали, что у пациентов с тяжелыми тревожными расстройствами (длительностью более 6 месяцев) значительно чаще регистрируется психосоматическая симптоматика [23].

Частыми коморбидными симптомами при тревожных расстройствах являются различные головные боли. Проведенные нами ранее исследования показали, что у пациентов с ГТР головные боли отмечались в 87% случаев. При этом наиболее часто регистрировались головные боли напряжения (ГБН) – 63% случаев. Мигренозные боли отмечались у 34% пациентов с ГТР. У 29% пациентов с ГТР выявлены цервикокраниалгии (боли с локализацией в шейной и затылочной областях и иррадиацией в теменную область, возникающие в вынужденных статических положениях головы и шеи, усиливающиеся при движении). Необходимо отметить, что в 24% случаев у пациентов с ГТР отмечалось сразу же несколько видов головной боли [24].

Еще в 1990 году К. Merikangas и соавт. (1990) установили, что ГТР у больных с мигренью встречается в пять раз чаще, чем в популяции. В свою очередь, мигрень чаще встречается у пациентов с паническими и фобическими расстройствами, генерализованным тревожным расстройством [25, 26, 27]. Проведенные нами ранее исследования показали, что проявления тревожных расстройств отмечены у 48% пациентов с мигренью [28].

По данным Е. Veghi и соавт. (2010), полученным в ходе мультицентрового исследования NADAS, у пациентов с головными болями напряжения признаки ГТР регистрировались в 19% случаев [29]. При этом значительное повышение уровня тревоги при хронических ГБН, по сравнению с пациентами с эпизодическими ГБН, отмечают Т.-J. Song и соавт. (2016) [30].

Еще одним из наиболее часто встречающихся поводов обращения пациентов с тревожными расстройствами к неврологу являются нарушения сна. О нарушениях в виде трудностей при засыпании и поверхностном ха-

рактере сна сообщали 60–70% пациентов с ГТР, при этом в большинстве случаев инсомния появляется на фоне развития ГТР [31, 32].

Структура сна больных тревожными расстройствами не имеет специфических особенностей. В исследованиях выявляются частые пробуждения, увеличение времени засыпания и бодрствования в период сна, уменьшение представленности глубокого (дельта) сна. Это так называемые адаптационные изменения, обусловленные высоким уровнем церебральной активации, наблюдаемой и при тревоге, и при, собственно, инсомнии [33].

Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах

Важным аспектом изучения тревожных расстройств являются когнитивные нарушения. Согласно Б. А. Волель (2018), когнитивные нарушения – довольно частый и стойкий симптом при тревожных расстройствах, оказывающий негативное влияние на повседневную жизнь пациентов [34].

В исследовании N. Amira и J. Vomyea (2011) авторам удалось установить уменьшение объема памяти у пациентов с тревожно-фобическим расстройством [35]. Результаты исследования Д. М. Царенко и А. Е. Боброва (2012) показали, что тревожные расстройства сопряжены с нарушениями внимания [40]. Согласно J. M. Cisler и E. N. Koster (2010), у пациентов с тревожными расстройствами наблюдается гиперфокусирование внимания к угрожающим стимулам и сложности при переключении внимания от данных стимулов [37].

При этом у больных с ГТР регистрируется снижение скорости переработки информации. Пациенты с ГТР характеризуются активацией дисфункциональных паттернов мышления и внимания, так называемым когнитивным синдромом внимания (cognitive attentional syndrome, CAS), заключающимся в ригидной фокусировке внимания, персеверативном стиле мышления в виде тревожных руминаций (застревании на тревожных мыслях), постоянном мониторинге опасности, а также супрессии позитивных мыслей [38].

Результаты проведенного нами исследования показывают, что у пациентов с ГТР отмечается достоверное повышение показателей невнимательности, импульсивности и времени реакции по сравнению с здоровыми людьми [39]. Полученные изменения можно трактовать как одно из проявлений исполнительской дисфункции (executive dysfunction). Данные функции определяют когнитивные процессы высшего уровня, такие как планирование, гибкость познавательных процессов, контроль, а их нарушение является составным компонентом нейрокогнитивного дефицита. По нашему мнению, общим звеном в патогенезе когнитивных нарушений и ГТР может быть изменение пластичности нервной системы.

По мнению И. В. Плужникова (2010), нарушения познавательных процессов при расстройствах аффективного спектра связаны с эмоциональной дисрегуляцией деятельности; такие когнитивные дисфункции, как сужение рабочей памяти, оптико-пространственные нарушения и проблемы в сфере регуляции деятельности связаны, с одной стороны, с высоким уровнем остро-негативных и тревожно-депрессивных эмоций, а с другой – с неадекватными переживаниями некоторыми больными положительных эмоций [40].

Заслуживают внимания и научные работы, посвященные исследованию уровня эмоционального интеллекта у пациентов с тревожными расстройствами. Эмоциональный интеллект рассматривается как сложное психическое образование, как совокупность когнитивных, личностных (включая темпераментные) и мотивационно-волевых черт, характеристик самосознания, социальных умений и навыков, тесно связанных с адаптацией к реальной жизни и процессами совладания. Он отражает внутренний мир, его связи с поведением личности, взаимодействием с реальностью и способствует принятию решений на основе отражения и осмысления эмоций, которые являются дифференцированной оценкой событий, имеющих личностный смысл [41]. Взаимосвязь тревожных расстройств и пониженного уровня эмоционального интеллекта была отмечена М. Jacobs и соавт. (2008) [42]. Результаты исследования, проведенного нами, позволили предположить, что низкие показатели эмоционального интеллекта являются одним из факторов, обуславливающих хронизацию тревожных расстройств [23].

Клиническая и количественная электроэнцефалография в диагностике тревожных расстройств

Анализ биоэлектрической активности мозга – электроэнцефалография (ЭЭГ) – у тревожных пациентов демонстрирует увеличение спектральной мощности во всех диапазонах ЭЭГ. Так, многие авторы отмечают, что для людей с высокой тревожностью характерно увеличение представленности медленных спектров в составе ЭЭГ покоя, наибольшее увеличение отмечается в лобных отделах коры обоих полушарий и в центрально-теменной области левого полушария. Высокие величины мощности тета-ритма у пациентов преимущественно в лобных и центральных отделах коры больших полушарий, предположительно, свидетельствуют о дисфункции модулирующих структур гипоталамо-септо-гиппокампальной системы [43]. Также для пациентов с тревожными расстройствами были характерны уменьшение межполушарной интеграции в тета-диапазоне в передних отделах и сглаженность межполушарной асимметрии тета-диапазона [44]. При эмоциональной и когнитивной деятельности у пациентов с тревожными расстройствами отмечается усиление тета-активности, это связывают с эмоциональным напряжением, высокой тревожностью в процессе выполнения заданий, что рассматривается исследователями как проявление повышенной активации, связанной с кортико-гиппокампально-лимбическими взаимодействиями [43]. Таким образом, на фоне высокого индивидуального уровня неспецифической активации для пациентов с тревожными расстройствами характерны низкие энергетические резервы и склонность к формированию охранительного торможения, что и проявляется в увеличении индекса медленноволновой активности на ЭЭГ.

При картировании отмечается более высокая активность альфа-диапазона в правой фронтальной коре больших полушарий мозга в состоянии покоя [45]. Известно, что правое полушарие, с одной стороны, связано с обработкой информации о лицевых стимулах (участвует в процессе распознавания лиц, обрабатывает информацию

целостным образом), с другой – тесно связано с отрицательными эмоциями, а способность оценивать эмоции является одной из ведущих коммуникативных функций человека.

Терапия тревожных расстройств

Важнейшую роль в лечении тревожных расстройств играет психотерапия. Так, рациональная психотерапия при тревожных расстройствах основывается на разъяснении больному доброкачественности имеющихся у него симптомов. Наиболее часто в лечении тревожных расстройств используются методики поведенческого (когнитивно-поведенческого) направления психотерапии. В рамках данного подхода вначале выявляются иррациональные установки пациента, которые затем пересматриваются с формированием и закреплением гибких рациональных установок. Целью психотерапевтической коррекции является не поощрение к уходу от столкновения с событием и не изменение его, а осознание системы оценочных представлений, затрудняющих разрешение этого конфликта [46].

Ведущую роль в фармакологической терапии тревожных расстройств играют транквилизаторы (анксиолитики). В эту группу входят психофармакологические средства, уменьшающие проявления тревоги, эмоциональную напряженность, страхи. В лечении тревожных расстройств целесообразно применение транквилизаторов небензодиазепинового ряда, так как, оказывая анксиолитическое действие, они не вызывают таких серьезных побочных эффектов, как миорелаксация, мнестические расстройства и развитие синдрома зависимости.

Препаратами первого ряда в терапии генерализованного тревожного расстройства являются лекарственные средства из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

При лечении когнитивных нарушений, характерных для тревожных расстройств, обычно используются нейротропные средства (Цитофлавин, Рекогнан, Кортексин, Пантогам-актив, Церебролизин и др.).

В заключение необходимо еще раз отметить, что тревожные расстройства представляют собой заболевание, при котором неразрывно связаны психические и соматические симптомы [21]. В связи с этим задачей врачей-неврологов является выявление данной патологии среди обилия соматических жалоб и оказание помощи таким пациентам с помощью современных методик лечения.

Список литературы / References

1. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015; 17 (3) P. 327–335. DOI: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow.
2. Shah S.M.A., Mohammad D., Qureshi M.F.H., Abbas M.Z., Aleem S. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Community Ment Health J*. 2021; 57 (1) P. 101–110. DOI: 10.1007/s10597-020-00728-y.
3. Santabárbara J., Lasheras I., Lipnicki D.M., Bueno-Notivol J., Pérez-Moreno M., López-Antón R., De la Cámara C., Lobo A., Gracia-García P. Prevalence of anxiety in the COVID-19 pandemic: An updated meta-analysis of community-based studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 109 P. 110207. DOI: 10.1016/j.pnpb.2020.110207.
4. Шамрей В.К. Патоморфоз невротических расстройств у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2010; 331 (1). С. 29–34. Shamrey V.K. Pathomorphosis of neurotic disorders in military personnel. *Military Medical Journal*. 2010; 331 (1). P. 29–34.
5. Васильева А.В. Затяжные формы невротических расстройств – актуальные социальные проблемы. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2011; 8. С. 35–41. Vasilyeva A.V. Protracted forms of neurotic disorders – the current state of the problem. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2011; 8. P. 35–41.
6. Мэй Р. Смысл тревоги. М.: Класс; 2001. May R. *The meaning of anxiety*. M.: Class; 2001.

7. Либ Р., Витчен Г. У. Тревожные расстройства. Клиническая психология. Под. ред. М. Перре и У. Бауманна. СПб.: Питер; 2003.
8. Kierkegaard S. Fear and Trembling. Moscow: Cultural Revolution; 2010.
9. Daviu N., Bruchas M. R., Moghaddam B., Sandi C., Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*. 2019; 11. P. 100191. DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100191.
10. Etkin A., Prater K. E., Schatzberg A. F., Menon V., Greicius M. D. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66 (12) P. 1361–1372. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.104.
11. Makovac E., Meeten F., Watson D. R., Herman A., Garfinkel S. N., D Critchley H., Ottaviani C. Alterations in Amygdala-Prefrontal Functional Connectivity Account for Excessive Worry and Autonomic Dysregulation in Generalized Anxiety Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016; 80 (10) P. 786–795. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.10.013.
12. Maron E., Nuff D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017; 19 (2) P. 147–158. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/dnuff.
13. Etkin A., Schatzberg A. F. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 2011; 168 (9) P. 968–978. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10091290.
14. Beyeler A., Chang C. J., Silvestre M., Lévêque C., Namburi P., Wildes C. P., Tye K. M. Organization of Valence-Encoding and Projection-Defined Neurons in the Basolateral Amygdala. *Cell Rep*. 2018; 22 (4) P. 905–918. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.097.
15. Li J., Xia Y., Cheng X., Li S. Fear of Uncertainty Makes You More Anxious? Effect of Intolerance of Uncertainty on College Students' Social Anxiety: A Moderated Mediation Model. *Front Psychol*. 2020; 11. P. 565107. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.565107.
16. Delvecchio G., Stanley J. A., Altamura A. C., Brambilla P. Metabolic alterations in generalised anxiety disorder: a review of proton magnetic resonance spectroscopic studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2017; 26 P. 587–595.
17. Madonna D., Delvecchio G., Soares J. C., Brambilla P. Structural and functional neuroimaging studies in generalized anxiety disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2019; 41 (4) P. 336–362. DOI: 10.1590/1516-4446-2018-0108.
18. McNaughton N., Gray J. A. Anxiolytic action on the behavioural inhibition system implies multiple types of arousal contribute to anxiety. *J Affect Disord*. 2000; 61 (3) P. 161–176. DOI: 10.1016/S0165-0327(00)00344-x.
19. Старостина Е. Г. Тревога и тревожные расстройства в практике кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5 (3). С. 111–120.
20. Старостина Е. Г. Anxiety and anxiety disorders in the practice of a cardiologist. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2006; 5 (3). P. 111–120.
21. Кочинас Р. Основы психологического консультирования. М.: Академический проект; 1999.
22. Kociunas R. *Fundamentals of psychological counseling*. M.: Academic Project; 1999.
23. Вознесенская Т. Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 2. С. 18–22.
24. Вознесенская Т. Г. Generalized anxiety disorder: Differential diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013; 2. P. 18–22.
25. Wittchen H. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety*. 2002; 16 (4) P. 162–171. DOI: 10.1002/da.10065.
26. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А., Никишова И. С., Анисимова Т. И., Бондарчук Ю. Л. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с хроническими тревожно-фобическими расстройствами. *Терапевтический архив*. 2014; 12. С. 61–65.
27. Chutko L. S., Surushkina S. Yu., Yakovenko E. A., Nikishina I. S., Anisimova T. I., Bondarchuk Yu. L. Cognitive and emotional disorders in patients with chronic phobic anxiety disorders. *Therapeutic Archive*. 2014; 12. P. 61–65.
28. Чутко Л. С. Тревожные расстройства в общепрачечной практике. ЭЛБИ-СПб; 2010.
29. Chutko L. S. *Anxiety disorders in general medical practice*. ELBI-SPB; 2010.
30. Merikangas K. R., Angst J., Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47 (9) P. 849–853. DOI: 10.1001/archpsyc.1990.01810210057008.
31. Senaratne R., Van Ameringen M., Mancini C., Patterson B., Bennett M. The prevalence of migraine headaches in an anxiety disorders clinic sample. *CNS Neurosci Ther*. 2010; 16 (2) P. 76–82. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2009.00103.x.
32. Mercante J. P., Peres M. F., Bernik M. A. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. *J Headache Pain*. 2011; 12 (3) P. 331–338. DOI: 10.1007/s10194-010-0290-4.
33. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А., Анисимова Т. И., Сергеев А. В. Эмоциональные нарушения и их коррекция у пациентов с мигренью. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (4). С. 75–79. DOI: 10.17116/terarkh201789475-79.
34. Chutko L. S., Surushkina S. Yu., Yakovenko E. A., Anisimova T. I., Sergeev A. V. Emotional disorders and their correction in patients with migraine. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (4). P. 75–79.
35. Beghi E., Bussone G., D'Amico D., Cortelli P., Cevali S., Manzoni G. C., Torelli P., Tonini M. C., Allais G., De Simone R., D'Onofrio F., Genco S., Moschiano F., Beghi M., Salvi S. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study. *J Headache Pain*. 2010; 11 (2) P. 141–150. DOI: 10.1007/s10194-010-0187-2.
36. Song T. J., Cho S. J., Kim W. J., Yang K. I., Yun C. H., Chu M. K. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016; 11 (10) P. e0165316. DOI: 10.1371/journal.pone.0165316.
37. Taylor D. J., Mallory L. J., Lichstein K. L., Durrence H. H., Riedel B. W., Bush A. J. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007; 30 (2) P. 213–218. DOI: 10.1093/sleep/30.2.213.
38. Brenes G. A., Miller M. E., Stanley M. A., Williamson J. D., Knudson M., McCall W. V. Insomnia in older adults with generalized anxiety disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17 (6) P. 465–472. DOI: 10.1097/jgp.0b013e3181987747.
39. Полазков М. Г., Пчелина П. В. Расстройства сна и тревога. Эффективная фармакотерапия. 2017; 35. С. 4–13.
40. Poluektov M. G., Pchelina P. V. Sleep disorders and anxiety. *Effective Pharmacotherapy*. 2017; 35. P. 4–13.
41. Вольель Б. А., Петелин Д. С., Ахалкин Р. В., Малютина А. А. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (1). С. 78–82.
42. Volel B. A., Petelin D. S., Akhapi R. V., Maluytina A. A. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018; 10 (1). P. 78–82.
43. Amira N., Bomyea J. Working memory capacity in Generalized Social Phobia. *J Abnorm Psychol*. 2011; 120 (2) P. 504–509. DOI: 10.1037/a0022849.
44. Царенко Д. М., Бобров А. Е. Когнитивные нарушения при органических и тревожно-депрессивных расстройствах у больных первичной медицинской помощи. *Псих. расстройства в общей медицине*. 2012; 1. С. 15–20.
45. Tsarenko D. M., Bobrov A. E. Cognitive impairment in organic and anxiety-depressive disorders in primary care patients. *Crazy. Disorders in General Medicine*. 2012; 1. P. 15–20.
46. Cisler J. M., Koster E. H. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: an integrative review. *Clin Psychol Rev*. 2010; 30 (2) P. 203–16. DOI: 10.1016/j.cpr.2009.11.003.
47. Ren L., Yang Z., Wang Y., Cui L. B., Jin Y., Ma Z., Zhang Q., Wu Z., Wang H. N., Yang Q. The relations among worry, meta-worry, intolerance of uncertainty and attentional bias for threat in men at high risk for generalized anxiety disorder: A network analysis. *BMC Psychiatry*. 2020; 20 (1) P. 452. DOI: 10.1186/s12888-020-02849-w.
48. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А., Никишова И. С., Анисимова Т. И., Бондарчук Ю. Л. Когнитивные нарушения у пациентов с генерализованным тревожным расстройством. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина*. 2013; 3.
49. Chutko L. S., Surushkina S. Yu., Yakovenko E. A., Nikishina I. S., Anisimova T. I., Bondarchuk Yu. L. Cognitive impairment in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy n.a. P. B. Gannushkin*. 2013; 3.
50. Плузник И. В. Эмоциональный интеллект при аффективных расстройствах. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата психологических наук. Москва; 2010.
51. Pluzhnikov I. V. *Emotional intelligence in affective disorders*. Abstract of the dissertation for the degree of candidate of psychological sciences. Moscow; 2010.
52. Mayer J. D., Salovey P., Caruso D. R., Sitarenios G. Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion*. 2001; 1 P. 232–242. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.1.3.232>
53. Jacobs M., Snow J., Geraci M., Vythilingam M., Blair R. J., Charney D. S., Pine D. S., Blair K. S. Association between level of emotional intelligence and severity of anxiety in generalized social phobia. *J Anxiety Disord*. 2008; 22 (8) P. 1487–1495 DOI: 10.1016/j.janxdis.2008.03.003.
54. Гордеев С. А., Ковров Г. В., Посохов С. И., Катенко С. В., Дьяконова Н. А. Электроэнцефалографические корреляты психоvegetативного синдрома при невростении и генерализованном тревожном расстройстве. *Международ. неврол. журн*. 2013; 2.
55. Gordeev S. A., Kovrov G. V., Posokhov S. I., Katenko S. V., Dyakonova N. A. Electroencephalographic correlates of psychovegetative syndrome in neurosthenia and generalized anxiety disorder. *International Neurol. J*. 2013; 2.
56. Кичук И. В., Петрова Е. А., Митрофанов А. А., Соловьева Н. В., Вильянов В. В. Изменения показателей электроэнцефалограммы и концентрации серотонина при депрессивных и тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (3). С. 34–38. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-34-38>
57. Kichuk I. V., Petrova E. A., Mitrofanov A. A., Solovieva N. V., Vilyanov V. B. Changes in electroencephalogram parameters and serotonin concentration in depressive and anxiety disorders. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; 8 (3). P. 34–38.
58. Астащенко А. П., Давыдова Е. В., Богданова В. А., Дорохов Е. В. Участие фронтальных отделов мозга при смещении внимания к эмоциональным выражениям лица человека. *Вестник психофизиологии*. 2018; 1. С. 31–37.
59. Astashchenko A. P., Davydova E. V., Bogdanova V. A., Dorokhov E. V. Participation of the frontal parts of the brain in shifting attention to the emotional expressions of a person's face. *Bulletin of psychophysiology*. 2018; 1. P. 31–37.
60. Эллис А., Драйден У. Практика рационально-эмоциональной поведенческой терапии. Речь; 2002.
61. Ellis A., Dryden W. *The practice of rational-emotional behavioral therapy*. Speech; 2002.

Статья поступила / Received 31.03.22

Получена после рецензирования / Revised 11.04.22

Принята к публикации / Accepted 13.04.22

Сведения об авторах

Чутко Леонид Семенович, д.м.н., проф., зав. лабораторией коррекции психического развития и адаптации, рук. центра поведенческой неврологии. ORCID: 0000-0002-1065-9859

Сурушкина Светлана Юрьевна, к.м.н., н.с., врач-невролог. ORCID: 0000-0001-9510-7182

Яковенко Елена Александровна, к.б.н., н.с. ORCID: 0000-0001-7249-3332

Чередниченко Денис Владимирович, к.м.н., первый зам. директора. ORCID: 0000-0002-5015-5073

ФГБУН (Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой) РАН, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Чутко Леонид Семенович. E-mail: chutko5@mail.ru

About authors

Chutko Leonid S., DM Sci (habil.), professor, head of Laboratory for Correction of Mental Development and Adaptation, head of Centre for Behavioral Neurology. ORCID: 0000-0002-1065-9859

Surushkina S. Yu., PhD Med, researcher, neurologist. ORCID: 0000-0001-9510-7182

Yakovenko E. A., PhD Bio, researcher. ORCID: 0000-0001-7249-3332

Cherednichenko D. V., PhD Med, first deputy director. ORCID: 0000-0002-5015-5073

Institute of Human Brain n.a. N. P. Bekhtereva, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Chutko Leonid S. E-mail: chutko5@mail.ru

Для цитирования: Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А., Чередниченко Д. В. Неврологические аспекты тревожных расстройств. *Медицинский алфавит*. 2022; (10): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-7-11>

For citation: Chutko L. S., Yakovenko E. A., Surushkina S. Yu., Cherednichenko D. V. Neurological aspects of anxiety disorders. *Medical alphabet*. 2022; (10): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-7-11>.



М.Г. Соколова



М.А. Привалова



О.Н. Зуева



И.А. Божков



В.Ю. Лобзин



Н.С. Сотников

Клинико-лабораторное обоснование применения корректоров метаболизма для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде на фоне цереброваскулярной болезни

М.Г. Соколова^{1,3}, М.А. Привалова^{1,2}, О.Н. Зуева², О.И. Цибирова², И.А. Божков¹, В.Ю. Лобзин¹, Д.А. Сотникова¹, Н.С. Сотников¹

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

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена» Минпросвещения России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Целью исследования была оценка эффективности препарата Милдронат в комплексной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде на фоне цереброваскулярной болезни.

Материалы и методы. Материалом для исследования стали медицинские карты 210 пациентов (140 женщин и 70 мужчин), перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии с 10.04.2020 по 31.12.2021. В составе комплексной терапии препарат Милдронат был назначен 120 пациентам – основная группа (75 женщин и 45 мужчин), 90 пациентов (55 женщин 35 мужчин) составили контрольную группу, в которой получали комплексное лечение без использования препарата Милдронат. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, средний возраст составил 76,5 года (от 50 до 93 лет). По нозологическим формам пациенты распределились следующим образом: в основной группе – ишемический инсульт различной локализации – 70 пациентов (48 женщин и 22 мужчины), хроническая недостаточность мозгового кровообращения различной степени выраженности – 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчины); в контрольной группе – ишемический инсульт различной локализации был у 50 пациентов (36 женщин и 14 мужчин), хроническая недостаточность мозгового кровообращения – 40 пациентов (19 женщин и 21 мужчина). Обоснование применения препарата Милдронат для коррекции хронической гипоксии было основано на его многокомпонентном действии, которое приводит к восстановлению микроциркуляции в условиях ишемии и гипоксии вследствие воздействия на процесс окисления жирных кислот. Установлено, что Милдронат является одним из универсальных цитопротекторов с выраженным нейро-, кардио- и ангиопротективным действием, который хорошо сочетается с препаратами других фармакологических групп.

Результаты. По данным ретроспективного исследования, было отмечено, что при сравнении данных неврологического статуса пациентов основной и контрольной групп, у пациентов, терапия которых включала препарат Милдронат, отмечался хороший реабилитационный потенциал в 56,0% случаев. Стойкий неврологический дефицит сформировался в основной группе у 6,2% пациентов, в контрольной группе этот показатель составил 12,8%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция COVID-19, цереброваскулярная болезнь, милдронат, микроциркуляторное русло, гипоксия, оксигенация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and laboratory rationale for use of correctors of metabolism for treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19 in acute period with background of cerebrovascular disease

M. G. Sokolova^{1,3}, M. A. Privalova^{1,2}, O. N. Zueva², O. I. Tsibirova², I. A. Bozhkov¹, V. Yu. Lobzin¹, D. A. Sotnikova¹, N. S. Sotnikov¹

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

²Hospital for War Veterans, Saint Petersburg, Russia

³Russian State Pedagogical University n.a. A. I. Herzen, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the drug Mildronate in the complex therapy of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the acute period and the background of cerebrovascular disease.

Material and methods. The material for the study was the medical records of 210 patients (140 women and 70 men) who had COVID-19 coronavirus infection against the background of cerebrovascular pathology in the period from 04.10.2020 to 12.31.2021. 120 patients (75 women and 45 men) received the drug Mildronate as part of complex therapy, 90 patients

(55 women 35 men) made up the control group, received complex treatment without the use of the drug Mildronate. Patients in both groups were comparable in age, the average age was 76.5 years (from 50 to 93 years). Groups according to nosological forms were distributed as follows: in the main group – ischemic stroke of various localization – 70 patients (48 women and 22 men), chronic cerebrovascular insufficiency of varying severity – 50 patients (27 women and 23 men); in the control group – ischemic stroke of various localization was in 50 patients (36 women and 14 men), chronic cerebrovascular insufficiency – 40 patients (19 women and 21 men). To correct chronic hypoxia, the drug Mildronate was chosen, which is a blocker of fatty acid oxidation, has a multicomponent effect, stabilizes microcirculation under conditions of ischemia and hypoxia. Also, Mildronate is one of the universal cytoprotectors with a pronounced neuro-, cardio- and angioprotective effect, which goes well with drugs of other pharmacological groups.

Results. The drug Mildronate is a blocker of fatty acid oxidation, has a multicomponent effect, stabilizes microcirculation in conditions of ischemia and hypoxia. According to the observations, it can be noted that the neurological status during mildronate therapy has a more significant regression trend with good rehabilitation potential – 56.0% of patients can serve themselves independently, while patients in the control group reached a level of 9 points only in 51.0% of cases. A significant neurological defect remained in the main group in 6.2% of patients, in the control group this figure was 8.8%.

KEY WORDS: coronavirus infection COVID-19, cerebrovascular disease, Mildronate, microvasculature, hypoxia, oxygenation.

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

Эпидемиологическая ситуация последних трех лет, связанная с появлением новой коронавирусной инфекции COVID-19, поставила перед врачами множество вопросов [5, 6]. И если диагностические мероприятия, разработанные на основе ПЦР-теста, и определение антител к вирусу COVID-19 в крови в настоящее время являются достаточно убедительными и не требуют радикальных изменений, то алгоритмы лечения пациентов с коронавирусной инфекцией приходится пересматривать при каждом новом всплеске заболеваемости [7]. Единого мнения по лечению данной вирусной инфекции нет ни у отечественных, ни у зарубежных ученых.

За время пандемии накоплен большой клинический материал, который дает возможность проследить определенные тенденции в течении заболевания и может быть использован для установления основных терапевтических направлений, которые необходимо проводить на протяжении всего курса лечения пациентов с коронавирусной инфекцией [8]. Так, в процессе изучения патогенеза коронавирусной инфекции было выявлено, что одним из ведущих процессов, утяжеляющих состояние пациента, является микротромбоэмболия, причем не только в легочной ткани, но и в почках и других органах [9]. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений Министерством здравоохранения было рекомендовано назначение антикоагулянтов всем пациентам с коронавирусной инфекцией, за исключением больных, имеющих противопоказания. Данные рекомендации оказали положительный эффект в лечении COVID-19 [1, 5]. Предупредительная тактика стала применяться не только в профилактике тромбоэмболий, но в профилактике развития цитокинового шторма, который крайне трудно поддавался коррекции в период манифестации [10]. Еще одним тяжелым осложнением течения COVID-19 является развитие полисегментарной вирусной пневмонии, осложненной нарастающей дыхательной недостаточностью [11]. Необходимо было компенсировать недостаток кислорода путем оксигенации крови кислородом, однако так же важно было компенсировать состояние длительной гипоксии тканей организма, в том числе головного мозга [12]. В этой ситуации врачами стационаров стали активно использоваться хорошо известные ранее препараты, относящиеся к группе антиоксидантов и антигипоксантов [13, 14].

Такая поддерживающая терапия показала хорошие результаты как в остром периоде течения заболевания, так и во время восстановительного периода.

Представленная работа посвящена анализу применения антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции в остром и восстановительном периодах, в том числе у пациентов с коморбидной патологией. Исследования выполнялись на базе многопрофильного стационара «Госпиталя для ветеранов войн», который с 2020 года одним из первых в Санкт-Петербурге стал принимать пациентов с коронавирусной инфекцией. Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с апреля 2020 по декабрь 2021 года.

Цель исследования: оценить эффективность препарата Милдронат, как метаболического средства, в комплексной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде на фоне цереброваскулярной болезни.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования стали медицинские карты 210 пациентов (140 женщин и 70 мужчин), перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии с 10.04.2020 по 31.12.2021. Комплексная терапия COVID-19 проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 (выпуски с 1 по 14). Милдронат применялся в комплексной терапии внутривенно в дозе 5 мл раз в день в течение 14 дней, затем внутрь в капсулах по 500 мг – 1 г в день в до выписки из стационара с рекомендацией продолжать прием в домашних условиях. 120 пациентов (75 женщин и 45 мужчин) получали в составе комплексной терапии препарат Милдронат по указанной выше схеме, 90 пациентов (55 женщин 35 мужчин) составили контрольную группу, в которой получали комплексное лечение без применения препарата Милдронат. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту, средний возраст составил 76,5 года (от 50 до 93 лет). Распределение по нозологическим формам в обеих группах выглядело следующим образом: в основной

Таблица 1

Данные физикального, лабораторного и инструментального обследований пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии

Показатели	Основная группа				Контрольная группа			
	Ишемический инсульт		ХНМК		Ишемический инсульт		ХНМК	
	1-е сутки	Выписка	1-е сутки	Выписка	1-е сутки	Выписка	1-е сутки	Выписка
Состояние:								
• тяжелое	58,3%	23,7%	28,6%	8,3%	57,8%	25,0%	30,2%	9,8%
• средней тяжести	41,7%	34,2%	71,4%	22,5%	42,2%	33,6%	69,8%	25,3%
• удовлетворительное	0,0%	42,1%	0,0%	69,2%	0,0%	21,4%	0,0%	64,9%
Сознание:								
• ясное	72,9%	100%	90,5%	100%	73,5%	100%	92,0%	100%
• угнетено	27,1%	0,0%	9,5%	0,0%	27,5%	0,0%	8,0%	0,0%
АД:								
• гипотония	12,6%	10,2%	16,2%	11,8%	13,4%	11,5%	8,3%	8,1%
• 110/70 – 140/89	34,0%	43,3%	29,7%	46,7%	33,2%	47,6%	36,8%	47,0%
• АГ	53,4%	46,5%	54,1%	41,5%	53,4%	40,9%	54,9%	44,9%
Пuls:								
• 60–90	66,0%	87,3%	74,3%	90,2%	62,8%	85,4%	76,7%	88,0%
• тахикардия	43,7%	12,7%	25,7%	9,8%	47,2%	14,6%	23,3%	12,0%
ЧДД:								
• до 18 ЧДД	83,0%	100,0%	90,0%	100,0%	85,1%	100,0%	88,4%	100,0%
• одышка	17,0%	0,0%	10,0%	0,0%	14,9%	0,0%	11,6%	0,0%
Сатурация:								
• 93% и выше	78,5%	100,0%	83,7%	100,0%	80,1%	100,0%	85,2%	100,0%
• менее 93%	21,5%	0,0%	16,3%	0,0%	19,9%	0,0%	14,8%	0,0%
Лабораторные данные								
Лейкоциты:								
• лейкопения	10,4%	1,2%	8,8%	2,0%	7,5%	0,5%	9,8%	2,5%
• норма	64,3%	91,1%	60,6%	89,3%	61,3%	94,5%	58,6%	87,4%
• лейкоцитоз	25,3%	7,7%	30,6%	8,7%	31,2%	5,0%	31,6%	10,1%
СРБ								
• норма	0,0%	41,5%	0,0%	37,4%	0,0%	37,7%	0,0%	32,8%
• 5–100	78,5%	58,5%	80,6%	62,0%	75,3%	62,3%	83,4%	67,2%
• более 100	21,5%	0,0%	19,4%	0,5%	24,7%	0,0%	16,6%	0,0%
Инструментальные обследования								
СКГ ОГП								
• КТ 1–2	68,0%	*	65,7%	*	71,5%	*	67,1%	*
• КТ 3–4	32,0%		34,3%		28,5%		32,9%	
ЭКГ:								
• возрастная норма	73,5%	93,0%	85,4%	95,8%	70,7%	94,4%	88,1%	96,3%
• коронар недостаточность	26,5%	7,0%	14,6%	4,2%	29,3%	5,6%	11,9%	3,7%
Летальность		33,1%		26,4%		37,6%		28,5%

группе – ишемический инсульт различной локализации – 70 пациентов (48 женщин и 22 мужчины), хроническая недостаточность мозгового кровообращения различной степени выраженности – 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчины); в контрольной группе – ишемический инсульт различной локализации был у 50 пациентов (36 женщин и 14 мужчин), хроническая недостаточность мозгового кровообращения – 40 пациентов (19 женщин и 21 мужчина).

Критериями включения были пациенты с верифицированным вирусом *SARS-CoV-2* и полисегментарной вирусной пневмонией, подтвержденной СКТ-исследованием, имеющие цереброваскулярное заболевание в виде ишемического инсульта или хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Критерии исключения: пациенты, переносящие геморрагический инсульт, деменцию; находящиеся в реанимации на искусственной вентиляции легких.

У всех пациентов оценивались следующие параметры: общее состояние, уровень сознания, уровень артериального давления, пульс, дыхание, частота дыхательных движений, уровень насыщаемости крови кислородом, а также субъективная оценка пациентом своего состояния (по возможности). Лабораторные данные включали клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лимфоциты в абс. значении), биохимический анализ крови (глюкоза, СРБ, ферритин, фибриноген, АЛТ, АСТ, креатинин, калий, натрий, коагулограмма). Инструментальные методы обследования включали ЭКГ в динамике, СКТ грудной полости и головного мозга.

Показатели NIHSS	Основная группа		Контрольная группа	
	1-е сутки	Выписка	1-е сутки	Выписка
1–4 бала	23,5%	55,8%	24,8%	47,1%
5–20 баллов	56,3%	38,0%	56,6%	40,1%
Более 21 балла	20,2%	6,2%	18,6%	12,8%
Показатели Ривермид	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
	1-е сутки	Выписка	1-е сутки	Выписка
0–1 балл	При поступлении не оценивается	6,0%	При поступлении не оценивается	8,5%
2–4 балла		13,0%		18,1%
5–8 баллов		25,0%		22,4%
Более 9		56,0%		51,0%

Оценка неврологического дефицита при ишемическом инсульте проводилась по шкалам NIHSS, Ривермид. У пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения определялись когнитивные функции по MoCa-тесту.

Результаты и обсуждения

Анализируя основные параметры клинико-лабораторных данных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии, складывается общая картина данного пациента – это тяжелый больной с явлениями дыхательной и коронарной недостаточности, отягощенный верифицированной вирусной полисегментарной пневмонией с высоким уровнем острофазовых показателей периферической крови – СРБ в 78% выше референтных значений. Наиболее весомым показателем является уровень летальности, который достигает 37,6% в контрольной группе у пациентов с ишемическим инсультом (табл. 1).

Комплексное лечение таких пациентов носит симптоматический, этиотропный и патогенетический характер. Однако если после идентификации вируса этиотропная терапия проводится в полном объеме, симптоматическая – по мере выявления нарушенных функций, то патогенетический аспект по настоящее время является одним из трудно поддающихся коррекции. Активно ведется детальное изучение механизмов защиты эндотелия от повреждающих факторов и развития микротромбоэмболических осложнений. На первый план выступает гипоксия тканей, в первую очередь миокарда и головного мозга. В этой ситуации необходимо применение препаратов, способных защитить ткани организма с высокой энергопотребностью [15]. Препарат Милдронат является блокатором окисления жирных кислот, обладает многокомпонентным действием, стабилизирует микроциркуляцию в условиях ишемии и гипоксии [4, 5, 8]. В результате биохимических реакций происходит расслабление гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа, таким образом, достигается мягкая рецепторно-индуцированная вазодилатация [16]. Таким образом, Милдронат является одним из универсальных цитопротекторов с выраженным нейро-, кардио- и ангиопротективным действием,

который хорошо сочетается с препаратами других фармакологических групп.

Оценивая эффективность Милдроната в комплексной терапии пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, обратимся к таблице с динамикой неврологического дефицита при ишемическом инсульте и ХНМК (табл. 2).

По данным наблюдениям, можно отметить, что неврологический статус на фоне терапии Милдронатом имеет более значимую тенденцию к регрессированию с хорошим реабилитационным потенциалом – 56,0% пациентов могут самостоятельно себя обслуживать, в то время как пациенты контрольной группы достигли уровня 9 баллов только в 51,0% случаев. Значимый неврологический дефект остался в основной группе у 6,2% пациентов, в контрольной группе этот показатель составил 12,8%.

Заключение

Данное ретроспективное исследование подтвердило необходимость применения в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии препаратов антиоксидантного и антигипоксикантного воздействия с целью предотвращения развития тканевой гипоксии, которая оказывает губительное воздействие на клетки головного мозга и клетки миокарда. Одним из наиболее оптимальных препаратов является Милдронат – блокатор бета-окисления, который ингибирует энергозатратные пути получения энергии и тем самым экономит кислород для клеток головного мозга и сердечной мышцы, а также стабилизирует микроциркуляцию в условиях ишемии и гипоксии.

Список литературы / References

1. Халимов А., Орынбасар А., Якупов Б. Антиоксиданты в борьбе с вирусами. 2021. URL: <https://kazatu.edu.kz/assets/i/science/sf16-matematika1-409.pdf> (дата обращения: 30.04.2022).
Khalimov A., Orynbasar A., Yakupov B. Antioxidants in the fight against viruses. 2021. URL: <https://kazatu.edu.kz/assets/i/science/sf16-matematika1-409.pdf> (accessed 30.04.2022).
2. Akki R., Fath N., Mohiti H. COVID-19: Oxidative Preconditioning as a Potential Therapeutic Approach. ACS Chemical Neuroscience. 2020. Vol. 11. No. 22. P. 3732–3740. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670822/>
3. Crdenas-Rodriguez N., Bandala C., Vanoye-Carlo A. [et al.] Use of Antioxidants for the Neuro-Therapeutic Management of COVID-19. Antioxidants. 2021. Vol. 10. No. 6. P. 971. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235474/>
4. Flieger J., Flieger W., Baj J., Maciejewski R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. Materials. 2021. Vol. 14. No. 15. P. 4135. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347950/>

5. Vilskersts R., Kigitovica D., Korzh S. [et al.] Protective Effects of Meldonium in Experimental Models of Cardiovascular Complications with a Potential Application in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. No. 1. P. 45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8744985/>
6. Бадалян К.Р., Соловьева Э.Ю. Covid-19: долгосрочные последствия для здоровья. *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23. № 12. С. 993–999. URL: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/100043/73554>
- Badalyan K.R., Solovieva E. Yu. Covid-19: long-term health consequences. *Consilium Medicum*. 2021. V. 23. No. 12. P. 993–999. URL: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/100043/73554>
7. Верткин А.А., Шишкова В.Н., Сычева А.С., Кебина А.А., Носова А.В., Урянская К.А., Газикова Х.М. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия*. 2020. № 7 (41). С. 146–155. URL: https://mildronat.by/wp-content/uploads/2021/06/publication_3.pdf
- Vertkin A.A., Shishkova V.N., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova H.M. Possibilities of metabolic support in coronavirus infection. *Therapy*. 2020. No. 7 (41). P. 146–155. URL: https://mildronat.by/wp-content/uploads/2021/06/publication_3.pdf
8. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Covid-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020. Т. 75. № 4. С. 318–325. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-okislitelnyy-stress-i-aktualnost-antioksidantnoy-terapii>
- Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Covid-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020. V. 75. No. 4. P. 318–325. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-okislitelnyy-stress-i-aktualnost-antioksidantnoy-terapii>
9. Ковальчук В.В. Роль новой коронавирусной инфекции (Covid-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. Т. 13. № 1. С. 57–66. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-v-progressirovani-i-razviti-i-sosudistyh-zabolevaniy-golovnogo-mozga-gramotnyy-vybor>
- Kovalchuk V.V. The role of a new coronavirus infection (covid-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of means in pathogenetic therapy is the key to success of treatment and prevention. View of a specialist from the "red zone". *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021. V. 13. No. 1. P. 57–66. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-v-progressirovani-i-razviti-i-sosudistyh-zabolevaniy-golovnogo-mozga-gramotnyy-vybor>
10. Привалова М.А., Соколова М.Г., Кабанов М.Ю., Зуева О.Н., Божков И.А., Лопатина Е.В. Ретроспективный анализ церебральных неврологических осложнений на фоне сезонных респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции Covid-19. *Медицинский алфавит*. 2021. № 36. С. 40–44. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-47-51. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47417809>
- Privalova M.A., Sokolova M.G., Kabanov M. Yu., Zueva O.N., Bozhkov I.A., Lopatina E.V. Retrospective analysis of cerebral neurological complications against the background of seasonal respiratory viral infections and new coronavirus infection Covid-19. *Medical Alphabet 'Neurology and Psychiatry'* 2021. No. 36. Pp. 40–44. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-47-51.
11. Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р. Влияние коронавирусной инфекции на когнитивные функции у пожилых пациентов. *Врач*. 2021. Т. 32. № 6. С. 41–50. URL: <http://belinkaluga.ru/public/covid/35.pdf>
- Potupchik T.V., Evert L.S., Kostyuchenko Yu.R. Influence of coronavirus infection on cognitive functions in elderly patients. *Physician*. 2021. V. 32. No. 6. P. 41–50. URL: <http://belinkaluga.ru/public/covid/35.pdf>
12. 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. С. 18–24. URL: <https://disk.yandex.ru/i/sBHgDE7fscL0Lg>
- Putilina M.V., Teplova N.V., Gerasimova O.S. A differentiated approach to the treatment of cognitive disorders associated with SARS-CoV-2 (COVID 19) taking into account the comorbidity factor. *Medical Alphabet*. 2021. No. 22. P. 18–24. URL: <https://disk.yandex.ru/i/sBHgDE7fscL0Lg>
13. Соколова М.Г., Привалова М.А., Шавуров В.А., Штакельберг О.Ю., Лопатина Е.В., Пасатецкая Н.А. Клинико-нейрофизиологические корреляции и переносимость COVID-19 и обоснование патогенетической терапии. *Медицинский алфавит*, «Неврология и психиатрия» 2021. № 36. С. 29–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-7-11. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47417802>
- Sokolova M.G., Privalova M.A., Shavurov V.A., Shtakelberg O. Yu., Lopatina E.V., Pasatetskaya N.A. Clinical and neurophysiological correlations in patients who underwent COVID-19 and the rationale for pathogenetic therapy. *Medical Alphabet 'Neurology and Psychiatry'* 2021. No. 36. Pp. 29–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-7-11.
14. Стащенко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021. № 14. С. 110–117. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-dannye-o-horosho-izvestnom-preparate-fokus-na-meldoniy>
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on a well-known drug: focus on meldonium. *Medical Council*. 2021. No. 14. P. 110–117. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-dannye-o-horosho-izvestnom-preparate-fokus-na-meldoniy>
15. Шаварова Е.К., Казахмедов Э.Р., Алексеева М.В., Ежова Л.Г., Кобалава Ж.Д. Роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19. № 1. С. 159–165. URL: <https://mexidol.ru/wp-content/uploads/2021/Shavarova.pdf>
- Shavarova E.K., Kazakhmedov E.R., Alekseeva M.V., Ezhova L.G., Kobalava Zh.D. Role of antioxidant therapy in patients with moderate and severe novel coronavirus infection COVID-19. *Infectious Diseases*. 2021. V. 19. No. 1. P. 159–165. URL: https://mexidol.ru/wp-content/uploads/2021_shavarova.pdf
16. Шишкова В.Н., Саютина Е.В., Капустина Л.А., Осьченко М.Е. Предварительная оценка взаимосвязи развития острых респираторных инфекций и терапии Милдронатом у пожилых пациентов. *Практическая пульмонология*. 2020. № 1. С. 49–54. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/predvaritelnaya-otsenka-vzaimosvyazi-razvitiya-ostryh-respiratornyh-infektsiy-i-terapii-mildronatom-u-pozhilyh-patsientov>
- Shishkova V.N., Sayutina E.V., Kapustina L.A., Osychenko M.E. Preliminary assessment of the relationship between the development of acute respiratory infections and Meldonium therapy in elderly patients. *Practical Pulmonology*. 2020. No. 1. P. 49–54. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/predvaritelnaya-otsenka-vzaimosvyazi-razvitiya-ostryh-respiratornyh-infektsiy-i-terapii-mildronatom-u-pozhilyh-patsientov>

Статья поступила / Received 10.04.22

Получена после рецензирования / Revised 06.05.22

Принята к публикации / Accepted 13.05.22

Сведения об авторах

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова¹, проф. кафедры анатомии и физиологии человека и животных³. eLibrary SPIN: 1328-4584. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Привалова Мария Андреевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова¹. ORCID: 0000-0002-1265-2378

Зуева Ольга Николаевна, к.м.н., зам. начальника госпиталя по неврологии². ORCID: 0000-0003-1727-7279.

Цибирова Ольга Ивановна, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, врач – анестезиолог-реаниматолог². ORCID: 0000-0002-9703-3452

Божков Игорь Александрович, д.м.н., доцент, проф. кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением¹. ORCID: 0000-0001-5586-9633

Лобзин Владимир Юрьевич, д.м.н., проф. кафедры неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова¹. eLibrary SPIN: 7779-3569. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Сотникова Дария Александровна, студентка VI курса лечебного факультета¹. ORCID: 0000-0003-1033-4234

Сотников Никита Сергеевич, студент VI курса лечебного факультета¹. ORCID: 0000-0003-4212-2359

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

²СПБ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена» Минпросвещения России, Санкт-Петербург

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

Для цитирования: Соколова М.Г., Привалова М.А., Зуева О.Н., Цибирова О.И., Божков И.А., Лобзин В.Ю., Сотникова Д.А., Сотников Н.С. Клинико-лабораторное обоснование применения корректоров метаболизма для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде на фоне цереброваскулярной болезни. *Медицинский алфавит*. 2022; (10): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-12-16>.

About authors

Sokolova Maria G., DM Sci, associate professor at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹, professor at Dept of Anatomy and Physiology of Human and Animals³. eLibrary. SPIN: 1328-4584. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Privalova Maria A., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹. ORCID: 0000-0002-1265-2378

Zueva Olga N., PhD Med, deputy head of Hospital for Neurology². ORCID: 0000-0003-1727-7279.

Tsibirova Olga I., head of Intensive Care Unit, anesthesiologist-resuscitator². ORCID: 0000-0002-9703-3452

Bozhkov Igor A., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Public Health, Economics and Health Management¹. ORCID: 0000-0001-5586-9633

Lobzin Vladimir Yu., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology n.a. acad. S.N. Davidenkov¹. eLibrary. SPIN: 7779-3569. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Sotnikova Daria A., 6th year student of General Medicine Faculty¹. ORCID: 0000-0003-1033-4234

Sotnikov Nikita S., 6th year student of General Medicine Faculty¹. ORCID: 0000-0003-4212-2359

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

²Hospital for War Veterans, Saint Petersburg, Russia

³Russian State Pedagogical University n.a. A.I. Herzen, Saint Petersburg, Russia

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

For citation: Sokolova M.G., Privalova M.A., Zueva O.N., Tsibirova O.I., Bozhkov I.A., Lobzin V. Yu., Sotnikova D.A., Sotnikov N.S. Clinical and laboratory rationale for use of correctors of metabolism for treatment of patients with new coronavirus infection COVID-19 in acute period with background of cerebrovascular disease. *Medical alphabet*. 2022; (10):12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-12-16>.



МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность, умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

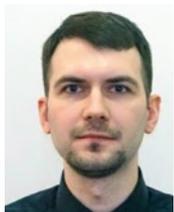
Литература: 1. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

Реклама ©Grindex, 2022

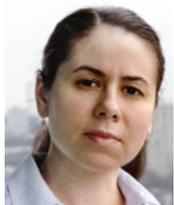


Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex



С. А. Макаров



А. Л. Гусева



О. М. Доронина

Эмоционально-личностные особенности пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением и их влияние на развитие функционального головокружения

С. А. Макаров¹, А. Л. Гусева², О. М. Доронина²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить эмоционально-личностные особенности пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) и их влияние на развитие функционального головокружения (ФГ).

Материалы и методы. Девяносто три пациента обследованы сразу и через месяц после лечения ДППГ. Пациенты заполняли шкалы: шкала оценки головокружения (DHI), шкала депрессии (PHQ-9), шкала тревоги (GAD-7), шкала соматических симптомов (PHQ-15), шкала оценки суммарного психосоциального стресса Холмса и Рэя, расширенный тест Леонгарда – Шмишека для оценки акцентуации личности, индекс тревожной чувствительности и субъективную шкалу оценки агорафобии.

Результаты. Через месяц после лечения ДППГ у 17 (18%) пациентов выявлено ФГ (группа ФГ+). Пациенты без ФГ составили группу ФГ–. Сразу после лечения ДППГ в группе ФГ+ были больше значения шкал DHI (57 [49; 68] против 49 [33; 61], $p = 0,035$), GAD-7 (13 [7; 15] против 4 [2; 7], $p < 0,001$) и PHQ-9 (9 [6; 13] против 5 [3; 11], $p = 0,025$). Через месяц после лечения ДППГ в группе ФГ+ уровень депрессии был выше (4,5 [4; 11] против 3 [1; 6], $p = 0,049$), а уровень тревоги уменьшился и стал сопоставим с группой ФГ– ($p = 0,2$). В группе ФГ+ выявлены более высокие показатели тревожной личностной акцентуации (15 [12; 18] против 12 [9; 15]; $p = 0,020$), тревожной чувствительности (55,5 [43; 68,5] против 36,5 [22,5; 53,5]; $p = 0,010$), а также агорафобии (11 [9; 18] против 6 [2; 9], $p = 0,003$). Уровень психосоциального стресса не различался между группами.

Выводы. Тревожно-депрессивная реакция часто встречается у пациентов с ДППГ, которая уменьшается после успешного лечения репозиционными маневрами. Высокий уровень тревоги и депрессии, личностная тревожность и тревожная чувствительность могут быть факторами риска развития ФГ после ДППГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДППГ, функциональное головокружение, тревога, депрессия, соматизация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Emotional and personal characteristics of patients with benign paroxysmal positional vertigo and their influence on development of functional dizziness

S. A. Makarov¹, A. L. Guseva², O. M. Doronina²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Aim. To study the emotional and personal characteristics of patients with benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) and their impact on the development of functional dizziness (FD).

Materials and methods. 93 patients with BPPV were examined. Patients were twice examined (immediately after BPPV treatment and 1 month follow up) with scales: dizziness (DHI), depression (PHQ-9), anxiety (GAD-7), somatic symptoms scale (PHQ-15), Holmes – Rahe Stress Inventory, Leonhard – Schmishek personality accentuation test, Anxiety Sensitivity Index, and Agoraphobic Cognitions Scale.

Results. Seventeen (18%) patients had FD 1 month after BPPV treatment (FD+ group), 76 patients had no dizziness (FD– group). Immediately after BPPV treatment patients FD+ group had more high results of DHI (57 [49; 68] vs 49 [33; 61], $p = 0,035$), GAD-7 (13 [7; 15] vs 4 [2; 7]), $p < 0,001$) and PHQ-9 (9 [6; 13] vs 5 [3; 11], $p = 0,025$). One month after BPPV treatment, the level of depression in the FD+ group was higher (4.5 [4; 11] vs 3 [1; 6], $p = 0,049$), but the level of anxiety decreased and became comparable with the FD– group ($p = 0,2$). In the FD+ group had found higher rates of anxious personal accentuation (15 [12; 18] vs 12 [9; 15]; $p = 0,020$), anxious sensitivity (55.5 [43; 68.5] vs 36.5 [22.5; 53.5]; $p = 0,010$), as well as agoraphobia (11 [9; 18] vs 6 [2; 9], $p = 0,003$). The level of psychosocial stress did not differ between the groups.

Conclusion. Anxiety-depressive reaction is common in patients with BPPV. Anxiety and depression decrease after successful treatment with repositioning maneuvers. High levels of anxiety and depression, personal anxiety and anxiety sensitivity may be predictors of the development of functional dizziness.

KEY WORDS: BPPV, functional dizziness, anxiety, depression, somatization.

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

Введение

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) – одно из самых частых заболеваний периферического отдела вестибулярного анализатора, которое проявляется приступами вращательного головокружения [1]. ДППГ хорошо поддается лечению репозиционными маневрами, однако у 12–23 % пациентов после успешного лечения развивается функциональное головокружение (ФГ) [2–4]. Для пациентов с ДППГ характерны психосоматическая коморбидность: депрессия, деморализация, фобия и тревожность, а также соматизация. В то же время женский пол может быть предрасполагающим фактором для возникновения не только психосоматических расстройств, но и ДППГ [5, 6].

ФГ – мультифакториальное заболевание: в половине случаев триггером ФГ являются такие пароксизмальные состояния, как ДППГ, вестибулярная мигрень, вестибулярный нейронит, панические атаки и пр. В остальных случаях триггерный фактор выявить не удастся [7–10]. Аффективные расстройства часто сочетаются с головокружением, в частности с ФГ, однако их роль в формировании ФГ не определена [11, 12]. У пациентов с функциональным (остаточным) головокружением после ДППГ часто выявляют тревожные расстройства. Выявлено, что более высокие показатели тревоги у пациентов с ДППГ были связаны с более длительным и дезадаптирующим остаточным головокружением при сохранении нормальной вестибулярной функции [13,14].

Разработаны способы прогнозирования развития ФГ на основе анализа уровня тревоги и депрессии, а также опросников по головокружению [8, 15–17], однако эти исследования не учитывают особенности клинического течения ДППГ. Ранее нами была предпринята попытка разработки математической модели предсказания исхода ФГ после ДППГ на основе анализа клинко-психологических особенностей пациентов в момент приступа ДППГ, однако не проводился детальный анализ эмоционально-личностных особенностей пациентов [18].

Таким образом, **цель настоящего исследования** – изучить эмоционально-личностные особенности пациентов с ДППГ и их влияние на формирование функционального головокружения.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Первом МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 05-21 от 10.03.2021). До включения в исследование все участники исследования подписали протокол информированного согласия согласно требованиям Хельсинкской декларации. Отбор пациентов в исследование проводился на базе консультативно-диагностического центра, а также неврологического, оториноларингологического, терапевтического отделений ГКБ № 1 имени Н. И. Пирогова и неврологического отделения МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ.

В исследование было включено 100 пациентов в возрасте 19 до 65 лет с установленным диагнозом достоверного идиопатического ДППГ; 7 пациентов выбыли из исследования в связи диагностикой другого заболевания или отказа от дальнейшего участия в исследовании. Исследование завершили 93 пациента. Диагноз ДППГ устанавливался в соответствии с критериями комитета по Международной классификации вестибулярных расстройств Общества Барани и рекомендациям Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов «Периферическое головокружение» [19, 20].

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно;
- 2) наличие достоверного идиопатического одностороннего одноканального ДППГ: каналолитиаза заднего полукружного канала;
- 3) отрицательная проба Дикс – Холлпайка (отсутствие нистагма) после проведения репозиционных маневров для лечения ДППГ;
- 4) информированное согласие: субъект должен быть способен прочитать и дать письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- 5) возможность пациента участвовать в исследовании и анкетировании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- 1) возраст моложе 18 или старше 65 лет;
- 2) наличие неврологического и (или) другого заболевания, сопровождающегося головокружением и нарушением равновесия, за исключением ДППГ;
- 3) безуспешная попытка проведения репозиционных маневров для лечения ДППГ в течение 3 дней;
- 4) наличие у пациента психических нарушений, затрудняющих самооценку и заполнение опросников;
- 5) прием психотропных лекарственных средств на момент осмотра (антидепрессантов, транквилизаторов, нейролептиков);
- 6) беременность, период лактации.

Шкалы и опросники

Оценка степени выраженности вестибулярного синдрома проводилась с использованием шкалы оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory, DHI) [21]. Использовали следующие психометрические шкалы: шкалу депрессии (PHQ-9) [22], шкалу тревоги (GAD-7) [23], шкалу соматических симптомов (PHQ-15) [24]. Для оценки стрессовых жизненных событий использовали шкалу оценки суммарного психосоциального стресса Холмса и Рэя [25]. Для оценки личностных особенностей применяли расширенный тест Леонгарда – Шмишека для оценки акцентуации личности (русская адаптация В. М. Блейхера, 1973) [26], а также индекс тревожной чувствительности (Anxiety Sensitivity Index) [27] и субъективную шкалу оценки агорафобии (The Agoraphobic Cognitions Scale) [28].

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика обследованной группы пациентов с ДППГ (n = 93)

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	50 [41,5; 59,0]
Женщины, n (%)	81 (87,1%)
Длительность головокружения, дней	18,5 [7,5; 30,0]
Госпитализация из-за головокружения, n (%)	26 (28,0%)
Количество визитов для достижения ремиссии ДППГ	
• на первом приеме, n (%)	80 (85,4%)
• на втором приеме, n (%)	13 (14,6%)
Рецидивирующее ДППГ, n (%)	41 (44,1%)

Таблица 2
Клинико-демографические характеристики пациентов групп ФГ+ и ФГ-

Характеристика	Группа		p
	ФГ+ (n = 17)	ФГ- (n = 76)	
Количество женщин, n (%)	15 (88,2)	66 (86,8)	0,87700*
Возраст, лет	48 [39; 52]	51 [42; 60]	0,31122**
Длительность эпизода ДППГ, дней	18 [10; 30]	19 [7; 30]	0,95967**

Примечание: * – уровень статистической значимости, критерий χ^2 ; ** – уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни.

Таблица 3
Функциональная активность, эмоциональная реакция и выраженность головокружения непосредственно после успешного купирования ДППГ, по данным шкалы Dizziness Handicap Inventory

Шкала	Группа		p*
	ФГ+ (n = 17)	ФГ- (n = 76)	
DHI-общий	57 [49; 68]	49 [33; 61]	0,035
• DHI-F (функциональная активность)	21 [17; 28]	20 [12; 24]	0,219
• DHI-E (эмоциональная реакция)	18 [14; 23]	12 [8; 20]	0,003
• DHI-P (выраженность головокружения)	18 [13; 22]	16 [12; 20]	0,272

Примечание: * – уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни.

Таблица 4
Тревога, депрессия и соматизация у пациентов с ДППГ на момент включения в исследование и через месяц после успешного лечения

Шкала	Время	Группа		p*
		ФГ+ (n = 17)	ФГ- (n = 76)	
PHQ-15 (соматизация)	T0	11,5 [9; 14]	8,5 [6,5; 11,0]	0,082
	T1	9 [7; 11]	6 [4; 8]	0,018
PHQ-9 (депрессия)	T0	9 [6; 13]	5 [3; 11]	0,025
	T1	4,5 [4; 11]	3 [1; 6]	0,049
GAD-7 (тревога)	T0	13 [7; 15]	4 [2; 7]	< 0,001
	T1	4,5 [2; 10]	3 [1; 7]	0,328

Примечание: * – уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни; T0 – включение в исследование; T1 – через месяц после успешного лечения.

Лечение ДППГ проводилось при помощи репозиционных (освободительных) маневров. Для лечения каналолиза заднего полукружного канала пациенту выполнялись маневры Эпли (Epley) или Семона (Semont). В один день (один визит) проводилось не более трех маневров. При сохранении головокружения и нистагма пациенту проводили повторную попытку репозиции отолитов через 3–5 дней.

Дизайн исследования: лонгитудинальное наблюдение. 93 пациента с ДППГ получили лечение репозиционными маневрами и были дважды осмотрены лор-врачом и неврологом, а также протестированы с использованием шкал и опросников (на момент включения в исследование и через месяц после ДППГ).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10.0 (StatSoft). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. В данной статье данные представлены в виде медианы [значение 1-го квартиля; значение 3-го квартиля], (Me [Q₁; Q₃]), если другое значение специально не оговорено.

Результаты

Клинико-демографические характеристики обследованной группы пациентов представлены в таблице 1.

У 17 (18%) человек через месяц после успешного лечения ДППГ выявлено ФГ. Диагноз ФГ устанавливался на основании негативной диагностики, то есть отсутствия объективных признаков нарушения вестибулярного аппарата при проведении отоневрологического осмотра и видеонистагмографии, а также наличия позитивных симптомов функциональных расстройств [29]. Также пациенты с ФГ были осмотрены психиатром для уточнения диагноза. У всех пациентов были выявлены тревожно-депрессивные расстройства различной степени выраженности. Таким образом, из исследуемой выборки были сформированы две группы: пациенты с ФГ (группа ФГ+, 17 человек) и без ФГ (группа ФГ-, 76 человек) (табл. 2).

При помощи шкалы DHI изучили влияние головокружения на повседневную (функциональную) активность, беспокойство по поводу головокружения и, собственно, выраженность головокружения сразу после успешного купирования ДППГ (табл. 3).

Пациенты группы ФГ+ испытывали более выраженное головокружение, чем группа ФГ-, причем значительный вклад в данные различия внесла эмоциональная реакция (DHI-E) на головокружение ($p = 0,003$).

Проанализированы данные шкал и опросников, оценивающие уровень тревоги (шкала GAD-7, рис. 1), депрессии (шкала PHQ-9, рис. 2) и соматизации (шкала PHQ-15, рис. 3). Анкетирование проведено дважды: сразу и через месяц после успешного лечения ДППГ (табл. 4). Уровень тревоги и депрессии в группе ФГ+ на момент включения в исследование был выше. Не получено различий в уровне соматизации на момент включения в исследование, однако через месяц показатели соматизации снизились в группе ФГ-. Через месяц после лечения ДППГ уровень депрессии в группе ФГ+ был выше, а уровень тревоги уменьшился и стал сопоставим с группой ФГ- ($p = 0,2$).

При сравнении динамики эмоциональных нарушений в исследуемых группах на момент включения в исследование и через месяц после успешного лечения ДППГ получены следующие результаты (табл. 5). В группе ФГ– показатели соматизации, депрессии и тревоги статистически значимо снизились ($p < 0,010$), в то время как в группе ФГ+ произошло значительное уменьшение только уровня тревоги ($p = 0,016$). Уровень соматизации и депрессии клинически не отличался ($p > 0,050$).

В группе ФГ+ выявлено ограниченное поведение, которое оценивалось при помощи субъективной шкалы агорафобии через месяц после успешного лечения ДППГ. Так, в группе ФГ+ агорафобия была выражена больше по сравнению группой ФГ– (11 [9; 18] против 6 [2; 9]; $p = 0,003$).

При сравнении суммарного уровня психосоциального стресса у пациентов групп ФГ+ и ФГ– не получено статистически значимых различий (229 [174; 367] против 158 [109; 367]; $p = 0,146$). Таким образом, уровень стресса не оказал влияния на частоту возникновения ФГ после ДППГ.

Для определения типа акцентуации личности пациентов использовали расширенный опросник Леонгарда – Шмишека, который включал дополнительную шкалу искренности. На основании этой шкалы из анализа были исключены 3 человека из группы ФГ+ и 3 человека из группы ФГ–. В ходе статистического анализа получено, что только такая акцентуация, как тревожность, была значимо выше в группе ФГ+ по сравнению с группой ФГ– (15 [12; 18] против 12 [9; 15]; $p = 0,020$).

Для оценки специфической тревоги по отношению к ощущениям в собственном теле пациенты заполнили анкету для определения индекса тревожной сенситивности. В группе ФГ+ данный индекс был выше по сравнению с группой ФГ– (55,5 [43; 68,5] против 36,5 [22,5; 53,5]; $p = 0,010$).

Обсуждение

В настоящем исследовании проведено комплексное клиническое обследование 93 пациентов с достоверным ДППГ (каналолитиаз заднего полукружного канала), включающее

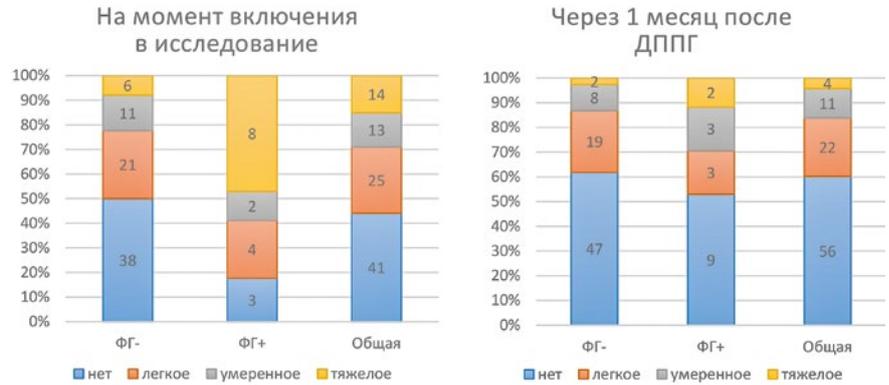


Рисунок 1. Тревожные расстройства у пациентов с ДППГ (шкала GAD-7)

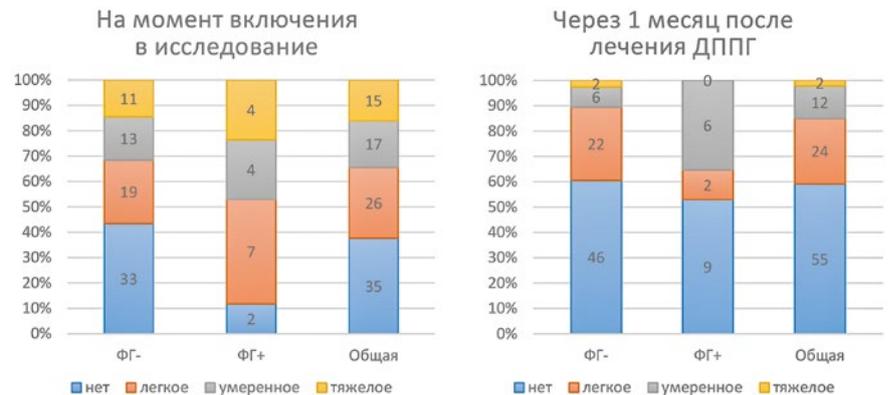


Рисунок 2. Депрессивные расстройства у пациентов с ДППГ (шкала PHQ-9)

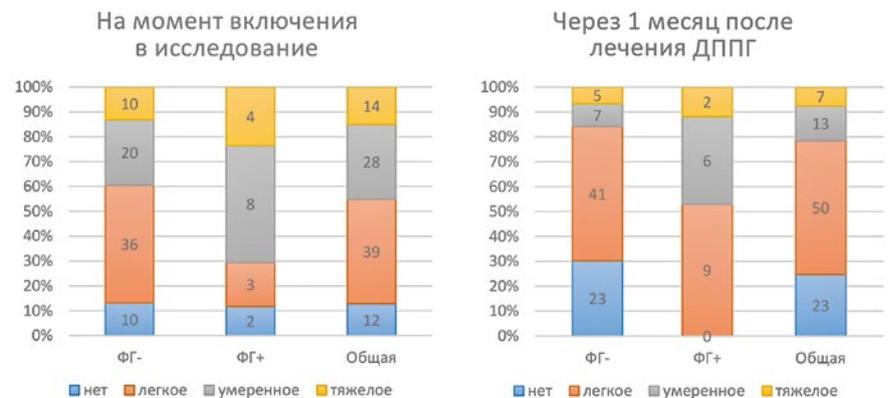


Рисунок 3. Соматизация у пациентов с ДППГ (шкала PHQ-15)

Таблица 5
Сравнение динамики эмоциональных нарушений у пациентов групп ФГ+ и ФГ–

Шкала	Группа	Период исследования		p*
		T0	T1	
PHQ-15 (соматизация)	ФГ+	11,5 [9; 14]	9 [7; 11]	0,683
	ФГ–	8,5 [6,5; 11,0]	6 [4; 8]	0,006
PHQ-9 (депрессия)	ФГ+	9 [6; 13]	4,5 [4; 11]	0,343
	ФГ–	5 [3; 11]	3 [1; 6]	0,001
GAD-7 (тревога)	ФГ+	13 [7; 15]	4,5 [2; 10]	0,016
	ФГ–	4 [2; 7]	3 [1; 7]	0,005

Примечание: * – уровень статистической значимости, W-критерий Вилкоксона; T0 – включение в исследование; T1 – через месяц после успешного лечения.

клинический неврологический, отоневрологический осмотры и анкетирование. Частота ФГ после ДППГ составила 18 %, что сопоставимо с данными литературы [2–4].

У 56% пациентов с ДППГ на момент осмотра выявлено тревожное расстройство различной степени выраженности, по данным заполнения опросника GAD-7. Через месяц после успешного лечения ДППГ количество пациентов с тревожными расстройствами составило 40%, причем умеренное и тяжелое тревожное расстройство наблюдалось у 16%. Подобное явление наблюдалось при изучении депрессии (опросник PHQ-9): на момент включения в исследование у 62% наблюдались депрессивные расстройства. Через месяц после лечения ДППГ у 41% выявлено депрессивное расстройство, у 15% – умеренное и тяжелое. Таким образом, можно говорить о тревожно-депрессивной реакции на головокружение, которая самостоятельно разрешается после устранения стрессогенного фактора. В исследовании Wang с соавт. получены схожие результаты: после успешного разрешения отолитиаза уровень тревоги и депрессии снижается [30]. Напротив, уровень соматизации, по данным шкалы PHQ-15, практически не изменился: у 87% были расстройства различной степени выраженности, через месяц после лечения таких пациентов было 75%. Подобные результаты получены в исследовании K. Limberg с соавт.: уровень соматизации не изменялся у пациентов с ФГ в течение 6 месяцев наблюдения, что говорит о сохранении данных симптомов, и они не зависят от внешних факторов [31]. При сравнении тревоги, депрессии и соматизации у пациентов обеих групп получено, что пациенты группы ФГ+ имели более выраженные нарушения в момент приступа ДППГ по показателям тревоги и депрессии, а через месяц после успешного лечения – по показателям депрессии и соматизации.

Пациенты группы ФГ+ набрали большее количество баллов по шкале DHI на момент приступа ДППГ. Данная группа также имела более высокие значения по подшкале DHI-E, которая оценивает эмоциональное отношение к симптомам головокружения и нарушения равновесия ($p = 0,010$), что отмечено авторами других исследований [17]. Данный факт подтверждает роль психоэмоционального состояния на момент возникновения ДППГ и последующее развитие ФГ.

Депрессия, тревожность, а также соматизация часто встречаются у пациентов с ДППГ [5, 6]. Головокружение вызывает значительный дистресс, поэтому при любых заболеваниях, сопровождающихся головокружением, наблюдается увеличение уровня тревоги и депрессии [32, 33]. Причем выраженность ФГ часто не соответствует степени органического поражения вестибулярного аппарата и ЦНС, что говорит о более сложных механизмах формирования постурального контроля и доказывает ведущую роль ЦНС в осуществлении функции равновесия [34]. Таким образом, вестибулярный синдром и выраженная тревожная реакция в момент головокружения могут трансформироваться в хроническое (функциональное) головокружение, что показано в настоящем исследовании, а также в предыдущих работах [8, 35, 36].

Снижение уровня тревоги, по данным опросника GAD-7, с одновременной дезадаптацией из-за головокружения говорят о наличии другого механизма поддержания симптома. Таким механизмом может выступать тревожная чувствительность в виде повышенного внимания к какой-либо функции организма, в данном случае к постуральному контролю. У пациентов группы ФГ+, по сравнению с группой ФГ–, выявлен высокий уровень тревожной чувствительности (55,5 [43; 68,5] против 36,5 [22,5; 53,5]; $p = 0,010$).

Через месяц после лечения ДППГ в группе ФГ+ выявлено ограничительное поведение, что соответствует данным литературы: у пациентов уровень агорафобии выше по сравнению со здоровыми как в момент приступа, так и через 2 недели после успешного лечения ДППГ [37].

Пациенты с ФГ имеют определенные личностные особенности в виде интроверсии и нейротизма [12, 38, 39]. В настоящей работе получено, что только такая акцентуация, как «тревожность», была статистически значимо выше в группе ФГ+ по сравнению группой ФГ– ($p = 0,020$). Тревожная личностная черта выступает в качестве фактора риска развития функциональных расстройств. В работе Powell с соавт. исследовали несколько когорт здоровых добровольцев и пациентов с ФГ и выявили высокую распространенность отдельных симптомов ФГ среди клинически здоровых людей [40]. Это свидетельствует о том, что предрасположенность к ФГ широко распространена в популяции и воздействие триггерных факторов, например заболеваний вестибулярного аппарата, может способствовать развитию клинических симптомов ФГ.

В отдельных исследованиях продемонстрирована роль психосоциальных факторов в возникновении вестибулярных расстройств [6, 41, 42]. В настоящей работе не установлена роль психосоциальных факторов при использовании опросника Холмса и Рэя в развитии ФГ. Мы использовали общую шкалу стресса без анализа отдельных стрессовых факторов. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния стресса на возникновение функциональных расстройств. Кроме того, в данной работе изучалась когорта пациентов с ФГ после вестибулярного заболевания. Возможно, что у пациентов с первичным ФГ, у которых заболевание развивается исподволь без очевидной причины, будет выявлено влияние психосоциального стресса на развитие заболевания.

Заключение

ДППГ и ФГ широко распространены в общей популяции. Для развития ФГ недостаточно действия триггерного фактора, необходима личностная предрасположенность. Пациенты с ДППГ и последующим развитием ФГ имеют высокие показатели депрессии, соматизации и агорафобии, в происхождении которых высока роль исходной тревожной чувствительности. Необходимо уделять особое внимание пациентам с ДППГ с целью раннего выявления и коррекции эмоциональных расстройств, так как ранние профилактические мероприятия могут снизить риск развития ФГ.

Список литературы / References

1. Strupp M., Feil K., Zwergal A. Diagnosis and Differential Diagnosis of Peripheral and Central Vestibular Disorders. *Laryngorhinotologie*. 2021; 100 (3): 176–83.
2. Biswas A., Dutta N. Post-BPPV Syndrome: Our Experience in a Specialized Neurotology Clinic in Kolkata. *Ann Otol Neurotol* [Internet]. 2019 Mar 30; 02 (01): 01–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1695666>
3. Yagi C., Morita Y., Kitazawa M., Nonomura Y., Yamagishi T., Ohshima S., et al. A Validated Questionnaire to Assess the Severity of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD). *Otol Neurotol* [Internet]. 2019 Aug; 40 (7): e747–52. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00129492-201908000-00028>
4. López-Gentili L.I., Kremenichutzky M., Salgado P. [A statistical analysis of 1300 patients with dizziness-vertigo. Its most frequent causes]. *Rev Neurol* [Internet]. 36 (5): 417–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640592>
5. Ferrari S., Monzani D., Baraldi S., Simoni E., Prati G., Forghieri M., et al. Vertigo 'in the pink': The impact of female gender on psychiatric-psychosomatic comorbidity in benign paroxysmal positional vertigo patients. *Psychosomatics* [Internet]. 55 (3): 280–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756120>
6. Monzani D., Genovese E., Rovatti V., Malagoli M.L., Rigatelli M., Guidetti G. Life events and benign paroxysmal positional vertigo: a case-controlled study. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2006 Sep; 126 (9): 987–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864499>
7. Habs M., Strobl R., Grill E., Dieterich M., Becker-Bense S. Primary or secondary chronic functional dizziness: does it make a difference? A DizzyReg study in 356 patients. *J Neural* [Internet]. 2020; (0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10150-9>
8. Heinrichs N., Adler C., Eskens S., Mielczarek M.M., Moschner C. Predicting Continued Dizziness After an Acute Peripheral Vestibular Disorder. *Psychosom Med* [Internet]. 2007 Sep; 69 (7): 700–7. Available from: <http://journals.lww.com/00006842-200709000-00015>
9. Дюкова Г.М., Замерград М.В. Вестибулярная паника. Медицинский алфавит. 2015; 2 (19): 12–6.
Dyukova G.M., Zamergrad M.V. Vestibular panic. *Medical Alphabet*. 2015; 2 (19): 12–6.
10. Иванова Т.А., Филатова Е.Г. Психогенное головокружение при мигрени. Медицинский алфавит. 2017; 3 (32): 5–12.
Ivanova T.A., Filatova E.G. Psychogenic dizziness in migraine. *Medical Alphabet*. 2017; 3 (32): 5–12.
11. Eckhardt-Henn A. Psychosomatische Schwindelerkrankungen. *HNO* [Internet]. 2013 Sep 3; 61 (9): 777–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00106-013-2744-x>
12. Dieterich M., Staab J.P. Functional dizziness: From phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. Vol. 30. *Current Opinion in Neurology*. 2017.
13. Teggi R., Quagliari S., Gatti O., Benazzo M., Bussi M. Residual Dizziness after Successful Repositioning Maneuvers for Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *ORL* [Internet]. 2013; 75 (2): 74–81. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/350255>
14. Faralli M., Ricci G., Ibba M.C., Crognoletti M., Longari F., Frenguelli A. Dizziness in patients with recent episodes of benign paroxysmal positional vertigo: real otolithic dysfunction or mental stress? *J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2009 Jun; 38 (3): 375–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476771>
15. Dros J., Maarsingh O.R., Beem L., van der Horst H.E., Rief G., ter Schellevis F.G., et al. Functional Prognosis of Dizziness in Older Adults in Primary Care: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 Dec; 60 (12): 2263–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.12031>
16. Bittar R.S.M., von Söhsten Lins E.M.D. Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2015 May; 81 (3): 276–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1808869414001128>
17. Martellucci S., Pagliuca G., De Vincentis M., Greco A., De Virgilio A., Nobili Benedetti F.M., et al. Features of Residual Dizziness after Canalith Repositioning Procedures for Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2016 Apr 9; 154 (4): 693–701. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599815627624>
18. Dyukova G.M., Kryukov A.I., Makarov S.A., Guseva A.L., Olimpieva S.P. A method for prediction functional dizziness after benign paroxysmal positional vertigo. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii im SS Korsakova* [Internet]. 2021; 121 (5): 120. Available from: <http://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-ss-korsakova/2021/5/1199772982021051120>
19. Зайцева О.В., Дайхес Н.А., Лиленко С.В., Свистушкин В.М., Морозова С.В. КИМ. Головокружение (периферическое). Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Москва. 2016.
Zaitseva O.V., Daihes N.A., Lilenko S.V., Svistushkin V.M., Morozova S.V. KIM. Dizziness (peripheral). *Clinical recommendations*. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Moscow. 2016.
20. Staab J.P., Eckhardt-Henn A., Hori A., Jacob R., Strupp M., Brandt T., et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res* [Internet]. 2017 Oct 21; 27 (4): 191–208. Available from: <https://www.medra.org/serve/aliasResolver?alias=iiospress&doi=10.3233/VES-170622>
21. Jacobson G.P., Newman C.W. The Development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 1990 Apr 1; 116 (4): 424–7. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=618622>
22. Spitzer R.L. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire*. *JAMA* [Internet]. 1999 Nov 10; 282 (18): 1737. Available from: <https://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.282.18.1737>
23. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B.W., Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 May 22; 166 (10): 1092. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.166.10.1092>
24. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B.W. The PHQ-15: Validity of a New Measure for Evaluating the Severity of Somatic Symptoms. *Psychosom Med* [Internet]. 2002 Mar; 64 (2): 258–66. Available from: <http://journals.lww.com/00006842-200203000-00008>
25. Holmes T.H., Rahe R.H. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* [Internet]. 1967 Aug; 11 (2): 213–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/002239967900104>
26. Beljaev W.N. Die Bedeutung von 'Akzentuierungen' in der Diagnostik praktischer Medizin [Importance of 'accentuation' for diagnostics in practical medicine]. *Psychiatr Neurol Med Psychol* (Leipzig). 1979 Jun; 31 (6): 329–34. German. PMID: 542540.
27. Reiss S., Peterson R.A., Gursky D.M., McNally R.J. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther* [Internet]. 1986; 24 (1): 1–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0005796786901439>
28. Hoffart A., Friis S., Martinsen E.W. Assessment of fear of fear among Agoraphobic patients: The Agoraphobic Cognitions Scale. *J Psychopathol Behav Assess* [Internet]. 1992 Jun; 14 (2): 175–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00965173>
29. Diukova G.M., Zamergrad M.V., Golubev V.L., Adilova S.M., Makarov S.A. Functional (psychogenic) vertigo. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii im SS Korsakova* [Internet]. 2017; 117 (6): 91. Available from: <http://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-ss-korsakova/2017/6/downloads/ru/1199772982017061091>
30. Wang L., Zhou H.F., Wang M.X., Zhang J., Su J., Guo Y. [Comparison of anxiety and depression state among patients with different type of benign paroxysmal positional vertigo]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* [Internet]. 2016 Nov 5; 30 (21): 1710–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29871180>
31. Limburg K., Schmid-Mühlbauer G., Sattel H., Dinkel A., Radziej K., Gonzales M., et al. Potential effects of multimodal psychosomatic inpatient treatment for patients with functional vertigo and dizziness symptoms – A pilot trial. *Psychol Psychother Theory, Res Pract* [Internet]. 2019 Mar; 92 (1): 57–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ppap.12177>
32. Piker E.G., Jacobson G.P., McCaslin D.L., Grantham S.L. Psychological Comorbidities and Their Relationship to Self-Reported Handicap in Samples of Dizzy Patients. *J Am Acad Audiol* [Internet]. 2008 Apr 6; 19 (04): 337–47. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.3766/jaaa.19.4.6>
33. Eckhardt A., Tettborn B., Krauthausen H., Thomalske C., Hartmann O., Hoffmann S.O., et al. Schwindel- und Angststörungen – Ergebnisse einer interdisziplinären Untersuchung. *Laryngo-Rhino-Otologie* [Internet]. 1996 Sep 29; 75 (09): 517–22. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-997625>
34. Best C., Eckhardt-Henn A., Diener G., Bense S., Breuer P., Dieterich M. Interaction of somatoform and vestibular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (5): 658–64.
35. Best C., Tschern R., Eckhardt-Henn A., Dieterich M. Who is at risk for ongoing dizziness and psychological strain after a vestibular disorder? *Neuroscience* [Internet]. 2009 Dec; 164 (4): 1579–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452209015097>
36. Cousins S., Kaski D., Cuffield N., Arshad Q., Ahmad H., Gresty M.A., et al. Predictors of clinical recovery from vestibular neuritis: a prospective study. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2017 May; 4 (5): 340–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acn3.386>
37. Kahraman S.S., Arif C., Copoglu U.S., Kokacya M.H., Colak S. The evaluation of anxiety and panic agoraphobia scores in patients with benign paroxysmal positional vertigo on initial presentation and at the follow-up visit. *Acta Otolaryngol*. 2017; 137 (5).
38. Staab J.P., Rohe D.E., Eggers S.D., Shepard N.T. Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. *J Psychosom Res* [Internet]. 2014; 76 (1): 80–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.11.008>
39. Indovina I., Riccelli R., Staab J.P., Lacquaniti F., Passamonti L. Personality traits modulate subcortical and cortical vestibular and anxiety responses to sound-evoked otolithic receptor stimulation. *J Psychosom Res* [Internet]. 2014; 77 (5): 391–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.09.005>
40. Powell G., Dery Sumner H., Rajenderkumar D., Rushton S.K., Sumner P. Persistent postural perceptual dizziness is on a spectrum in the general population. *Neurology*. 2020 May 5; 94 (18): e1929–38.
41. Lopez-Gonzalez M.A., Cherta G., Nieto J.A., Esteban F. Otolaryngology versus Otolosociology. *ISRN Otolaryngol*. 2012; 2012: 1–10.
42. Lacour M., Bernard-Demanze L. Interaction between vestibular compensation mechanisms and vestibular rehabilitation therapy: 10 recommendations for optimal functional recovery. *Front Neurol*. 2015; 5 (January): 1–14.

Статья поступила / Received 06.05.22

Получена после рецензирования / Revised 12.05.22

Принята к публикации / Accepted 13.05.22

Сведения об авторах

Макаров Сергей Антонович, ассистент кафедры нервных болезней института профессионального образования¹. ORCID: 0000-0002-5663-6628

Гусева Александра Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета². ORCID: 0000-0002-7988-4229

Доронина Ольга Михайловна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета². ORCID: 0000-0002-5567-9407

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

Автор для переписки: Макаров Сергей Антонович.
E-mail: makarov_s_a@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Макаров С.А., Гусева А.Л., Доронина О.М. Эмоционально-личностные особенности пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением и их влияние на развитие функционального головокружения. *Медицинский алфавит*. 2022; (10): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-18-23>.

About authors

Makarov Sergei A., assistant at Dept of Nervous Diseases of the Institute of Vocational Education¹. ORCID: 0000-0002-5663-6628

Guseva Alexandra L., PhD Med, associate professor at Dept of Otorhinolaryngology of Medical Faculty². ORCID: 0000-0002-7988-4229

Doronina Olga M., PhD Med, associate professor at Dept of Medical Faculty². ORCID: 0000-0002-5567-9407

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Makarov Sergei A. E-mail: makarov_s_a@staff.sechenov.ru

For citation: Makarov S.A., Guseva A.L., Doronina O.M. Emotional and personal characteristics of patients with benign paroxysmal positional vertigo and their influence on development of functional dizziness. *Medical alphabet*. 2022; (10):18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-18-23>.



Влияние одномоментных многоуровневых операций на функциональную мобильность детей с церебральным параличом



Г. А. Каримуллин

Г. А. Каримуллин¹, Е. В. Левитина¹, В. А. Змановская², И. А. Лебедев¹,
О. А. Дубровина³

¹Кафедра детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

²ГАУЗ ТО «Детский лечебно-реабилитационный центр „Надежда“», г. Тюмень

³ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень



Е. В. Левитина

РЕЗЮМЕ

Введение. Нарушение движений – одна из самых частых жалоб пациентов с ДЦП. Лечащему врачу необходимо оценить двигательную активность пациентов после лечения. Шкала оценки функциональной мобильности (FMS) является клинически возможным инструментом для количественной оценки изменений после многоуровневых одномоментных хирургических вмешательств (SEMLS) у детей с церебральным параличом.

Цель исследования. Оценить влияние одномоментных многоуровневых операций в комплексе с ранним реабилитационным лечением на функциональную мобильность детей с церебральным параличом в сравнение со стандартным оперативным вмешательством.

Материалы и методы. Критериями включения в исследование были возраст на момент осмотра до 18 лет, спастическая форма церебрального паралича, проведенное оперативное лечение в связи с ортопедическими осложнениями ДЦП в двух группах: после SEMLS и стандартного оперативного вмешательства. Всем исследуемым была проведена оценка двигательной активности по шкале FMS.

Результаты. Проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых изменений при оценке функциональной мобильности на дистанции 5 м после операционного лечения в обеих исследуемых группах ($p = 0,143$; $p = 0,083$). Достоверное улучшение функциональной мобильности по шкале FMS выявлено у детей после одномоментных многоуровневых операций на дистанциях 50 и 500 м ($p = 0,025$; $p < 0,001$). После проведения стандартных операционных методик на дистанции 50 и 500 м статистически значимых изменений не отмечено ($p = 0,063$; $p = 0,058$).

Заключение. У детей с церебральным параличом после одномоментных многоуровневых операций в сочетании с комплексом реабилитационных мероприятий улучшается уровень функциональной мобильности. Использование шкалы функциональной мобильности позволяет лечащему врачу объективизировать динамику двигательной функции пациентов с ДЦП после оперативного лечения

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: церебральный паралич, реабилитация, оперативное лечение, SEMLS, функциональная мобильность, FMS.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



В. А. Змановская



И. А. Лебедев

Effect of single-event multilevel surgery on functional mobility of children with cerebral palsy

G. A. Karimullin¹, E. V. Levitina¹, V. A. Zmanovskaya², I. A. Lebedev¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Children's Medical and Rehabilitation Centre 'Nadezhda', Tyumen, Russia

³Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia



О. А. Дубровина

SUMMARY

Introduction. Movement disorders are one of the most common complaints of patients with cerebral palsy. The attending physician needs to evaluate the motor activity of patients after treatment. The Functional Mobility Scale (FMS) is a clinically feasible tool to quantify changes after SEMLS in children with cerebral palsy.

Purpose of the study. To evaluate the effect of simultaneous multilevel operations in combination with early rehabilitation treatment on the functional mobility of children with cerebral palsy in comparison with standard surgery.

Materials and methods. The criterion for inclusion in the study was age at the time of examination less than 18 years, spastic cerebral palsy, surgical treatment due to orthopedic complications of cerebral palsy in two groups: after SEMLS and standard surgery. All subjects were assessed motor activity on the FMS scale.

Results. The analysis performed showed no statistically significant changes in the assessment of functional mobility at a distance of 5 meters after surgical treatment in both study groups ($p = 0,143$; $p = 0,083$). A statistically significant improvement in functional mobility according to the FMS scale was found in children after simultaneous multilevel operations at distances of 50 and 500 meters ($p = 0,025$; $p < 0,001$). No statistically significant changes were noted after standard operating procedures were carried out at distances of 50 and 500 meters ($p = 0,063$; $p = 0,058$).

Conclusion. In children with cerebral palsy after simultaneous multilevel operations in combination with a complex of rehabilitation measures, the level of functional mobility improves. The use of the functional mobility scale allows the attending physician to objectify the dynamics of the motor function of patients with cerebral palsy after surgical treatment.

KEY WORDS: cerebral palsy, rehabilitation, surgical treatment, SEMLS, functional mobility, FMS.

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

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) остается актуальной проблемой в отечественном и международном здравоохранении. Популяционные оценки распространенности заболевания широко варьируют и, по данным ряда публикаций, составляют от 1,5 до 4,0 случая на тысячу новорожденных [1–6]. В Тюменском регионе за последние два года распространенность данной патологии сохраняется на уровне 3,5, а заболеваемость – 0,15–0,17 на тысячу детей.

В определении церебрального паралича делается акцент, что это группа нарушений развития движения и положения тела, вызывающих ограничения активности [7]. Заболевание является наиболее частой причиной инвалидности в детском возрасте. По данным статистической отчетности по Тюменскому региону, инвалидность у детей с церебральным параличом составляет 74,5%.

Несмотря на непрогрессирующий характер заболевания, ортопедические осложнения заболевания могут потребовать оперативного лечения. В настоящее время – это концепция многоуровневых вмешательств (single-event multilevel surgery, SEMLS), которая включает выполнение хирургических процедур на сухожильно-мышечном аппарате и (или) костях двух и более анатомических областей во время одного оперативного вмешательства при одной госпитализации, сопровождающейся единым реабилитационным периодом [8–15].

Преимущества методики SEMLS перед стандартными операционными методами – это сокращение количества операционных вмешательств и единый реабилитационный период, что позволяет быстрее вернуться ребенку и его родителям в привычный ритм жизни.

Исследования показывают, что после операции у детей с церебральным параличом наблюдается значительное долгосрочное улучшение функциональной мобильности, снижение болевого синдрома, улучшение опорной и неопорной фазы шага [10]. Дети с большей самостоятельностью, как правило, добиваются успехов в передвижении на дальние расстояния, в то время как те, кто используют вспомогательные устройства, как правило, лучше передвигаются на короткие расстояния [16].

Оценка возможностей мобильности – важный показатель эффективности лечебных мероприятий. Таким клинически возможным инструментом для количественной оценки изменений после оперативного лечения (SEMLS) у детей с церебральным параличом является шкала оценки функциональной мобильности (FMS) [17].

Цель исследования: оценить влияние одномоментных многоуровневых операций в комплексе с ранним реабилитационным лечением на функциональную мобильность детей с церебральным параличом в сравнении со стандартным оперативным вмешательством.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование были возраст пациентов до 18 лет, спастическая форма церебрального паралича, проведенное оперативное лечение в связи с ортопедическими осложнениями ДЦП.

Группу исследуемых составили 60 детей, в возрасте от 5 до 17 лет ($M \pm SD = 13,0 \pm 3,7$ года), 41 мальчик и 19 девочек с детским параличом. Всем детям было проведено оперативное лечение в связи с ортопедическими осложнениями ДЦП. У 38 больных было проведено одномоментное многоуровневое вмешательство, у 22 – стандартная операция. Оперативное лечение проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России (г. Курган) и ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» (г. Тюмень). Последующее реабилитационное лечение дети получали на базе ГАУЗ ТО «Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр „Надежда“» (г. Тюмень). Комплекс реабилитационных мероприятий включал массаж, лечебную физкультуру, корригирующие укладки, ортезирование, электростимуляцию ослабленных мышц, иглорефлексотерапию курсами по 1,5 месяца в сочетании с ботулинотерапией. Оценка динамики показателей проводилась в среднем через 5 лет после проведенного оперативного лечения.

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации. У всех пациентов и их законных представителей было взято согласие на медицинское вмешательство и включение в исследование.

Всем детям был проведен неврологический осмотр с оценкой по шкале GMFCS (табл. 1). Шкала глобальных моторных функций (GMFCS) описывает двигательную способность детей с церебральным параличом на одном из пяти уровней и включает описания возможностей детей для каждого уровня в четырех возрастных группах: менее 2 лет, от 2 до 4, от 4 до 6 и от 6 до 12 лет [18]. Дети на уровне I могут выполнять все действия своих сверстников, хотя и с некоторыми трудностями в скорости, равновесии и координации; дети уровня V не могут самостоятельно контролировать движения и поддерживать позу против силы тяжести (не удерживает голову и положение туловища) (табл. 1).

Также всем исследуемым была проведена оценка двигательной активности по шкале функциональной мобильности (FMS). Шкала была разработана как система измерения ходьбы [19]. Она позволяет классифицировать мобильность ребенка на трех дистанциях (5, 50 и 500 м) в зависимости от потребности во вспомогательных устройствах, таких как инвалидная коляска или другие средства. В отличие от GMFCS, где не ожидается изменения уровня, данная шкала позволяет оценить динамику после реабилитационного лечения.

Пациенты были разделены на две группы. Группа 1 – после одномоментных многоуровневых операций, группа 2 – после стандартного операционного вмешательства.

Таблица 1
Распределение детей с ДЦП по уровню двигательного развития (GMFCS)

Показатель	Группы пациентов	Абсолютное число	Процент
GMFCS	GMFCS 1	22	36,7
	GMFCS 2	12	20,0
	GMFCS 3	9	15,0
	GMFCS 4	7	11,7
	GMFCS 5	10	16,7

Таблица 2
Анализ динамики FMS на дистанции 5 м в зависимости от вида операции

Вид операции	Показатели	Этапы наблюдения				p
		Показатель FMS 5 м до операции		Показатель FMS 5 м после операции		
		Абсолютное число	Процент	Абсолютное число	Процент	
SEMLS	FMS N	11	28,9	10	26,3	0,143
	FMS 2	3	7,9	6	15,8	
	FMS 4	5	13,2	0	0,0	
	FMS 5	13	34,2	9	23,7	
	FMS 6	6	15,8	13	34,2	
Стандартное оперативное вмешательство	FMS N	6	28,6	6	28,6	0,083
	FMS 2	0	0,0	0	0,0	
	FMS 4	0	0,0	0	0,0	
	FMS 5	3	14,3	0	0,0	
	FMS 6	12	57,1	15	71,4	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3
Анализ динамики FMS на дистанции 50 м в зависимости от вида операции

Вид операции	Показатели	Этапы наблюдения				p
		Показатель FMS 50 м до операции		Показатель FMS 50 м после операции		
		Абсолютное число	Процент	Абсолютное число	Процент	
SEMLS	FMS N	11	28,9	10	26,3	0,025*
	FMS 1	1	2,6	0	0,0	
	FMS 2	3	7,9	5	13,2	
	FMS 3	0	0,0	1	2,6	
	FMS 4	9	23,7	1	2,6	
	FMS 5	12	31,6	11	28,9	
	FMS 6	2	5,3	10	26,3	
Стандартное оперативное вмешательство	FMS N	6	30,0	6	30,0	0,063
	FMS 1	0	0,0	0	0,0	
	FMS 2	0	0,0	0	0,0	
	FMS 3	0	0,0	0	0,0	
	FMS 4	2	10,0	0	0,0	
	FMS 5	4	20,0	2	10,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4
Анализ динамики FM на дистанции 500 м в зависимости от вида операции

Вид операции	Показатели	Этапы наблюдения				p
		Показатель FMS 500 м до операции		Показатель FMS 500 м после операции		
		Абсолютное число	Процент	Абсолютное число	Процент	
SEMLS	FMS N	12	31,6	10	26,3	< 0,001*
	FMS 1	8	21,1	6	15,8	
	FMS 2	2	5,3	2	5,3	
	FMS 3	0	0,0	1	2,6	
	FMS 4	8	21,1	2	5,3	
	FMS 5	6	15,8	8	21,1	
	FMS 6	2	5,3	9	23,7	
Стандартное оперативное вмешательство	FMS N	6	30,0	6	30,0	0,058
	FMS 1	0	0,0	0	0,0	
	FMS 2	0	0,0	0	0,0	
	FMS 3	0	0,0	0	0,0	
	FMS 4	4	20,0	2	10,0	
	FMS 5	10	50,0	8	40,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Был проведен анализ динамики функциональной мобильности для каждой группы по шкале FMS.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 2.6.5 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные определялись с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

Результаты исследования

Был проведен сравнительный анализ динамики функциональной мобильности на дистанциях 5, 50 и 500 м в зависимости от вида операционного лечения (SEMLS – стандартное оперативное вмешательство) (табл. 2, 3, 4).

Проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых изменений при оценке функциональной мобильности после одномоментных многоуровневых операций у детей с церебральным параличом на дистанции 5 м в обеих исследуемых группах ($p = 0,143$; $p = 0,083$). На дистанциях 50 и 500 м после одномоментных многоуровневых оперативных вмешательств (SEMLS) выявлено достоверное улучшение функциональной мобильности по шкале FMS ($p = 0,025$; $p < 0,001$). После проведения стандартных операционных методик на дистанции 50 и 500 м статистически значимых изменений отмечено не было ($p = 0,063$; $p = 0,058$).

Обсуждение

В публикациях 15–20-летней давности сообщалось о снижении функциональной мобильности по шкале FMS

через 2–6 месяцев после одномоментной многоуровневой хирургии с последующим увеличением через 6–24 месяцев [17, 19]. Исследование Т.А. Edwards [20] оценивало уровень функциональной мобильности детей с церебральным параличом спустя 8 лет после одномоментной многоуровневой хирургии. Большинство пациентов с уровнем GMFCS I и II после SEMLS, по результатам данного исследования, передвигались самостоятельно. Пациенты с уровнем GMFCS III ходили самостоятельно или с помощью вспомогательных устройств дома и в школе (на работе).

Данное исследование было проведено на пациентах со средним сроком после оперативного лечения 5 лет. Статистически значимых изменений функциональной мобильности на дистанции 5 м обнаружено не было. Возможно, это связано с тем, что данное измерение оценивает передвижение в домашних условиях, к которым обычно пациенты хорошо адаптированы и могут не отмечать существенной динамики. На дистанции 50 и 500 м после одномоментных многоуровневых операций пациенты улучшали функциональную мобильность по шкале FMS, что говорит о положительной динамике лечения в отдаленной перспективе. Также не было отмечено изменений функциональной мобильности на всех трех дистанциях (5, 50 и 500 м) после стандартного хирургического вмешательства. Это подтверждает данные о влиянии SEMLS на движение, осанку и независимость детей с ДЦП по сравнению с множественными хирургическими вмешательствами [6].

Заключение

У детей с церебральным параличом после одномоментных многоуровневых операций в сочетании с комплексом реабилитационных мероприятий улучшается уровень функциональной мобильности. Использование шкалы функциональной мобильности (FMS) позволяют лечащему врачу объективизировать динамику двигательной функции пациентов с ДЦП после оперативного лечения

Список литературы / References

1. Blair E. Epidemiology of the cerebral palsies. *Orthop. Clin. North Am.* 2010; vol. 41 (4): 441.
2. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Тюрина Е.М., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич: актуальное обозрение. *Доктор.ру.* 2012; (5): 40–4. Batysheva T. T., Bykova O. V., Tyurina E. M., Vinogradov A. V. Cerebral palsy: Current review. *Doktor.ru* 2012; (5): 40–4.
3. Damiano D.L., Alter K.E., Chambers H. New Clinical and Research Trends in Lower Extremity Management for Ambulatory Children with cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009; 20 (3): 469–491.

Сведения об авторах

Каримуллин Геннадий Андреевич, аспирант кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-2611-5768

Левитина Елена Владиславовна, д.м.н., проф. кафедры¹.
ORCID: 0000-0003-2553-7552

Змановская Вера Анатольевна, к.м.н., гл. врач². ORCID: 0000-0002-1742-1907

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф. кафедры¹. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Дубровина Оксана Александровна, врач-невролог³. ORCID: 0000-0002-6728-2781

¹Кафедра детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

²ГАУЗ ТО «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»», г. Тюмень

³ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

Автор для переписки: Каримуллин Геннадий Андреевич. E-mail: karimullin@gmail.com

Для цитирования: Каримуллин Г. А., Левитина Е. В., Змановская В. А., Лебедев И. А., Дубровина О. А. Влияние одномоментных многоуровневых операций на функциональную мобильность детей с церебральным параличом. *Медицинский алфавит.* 2022; (10): 24–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-24-27>.

4. Westbom L., Hagglund G., Nordmark E. Cerebral palsy in a total population of 4–11-year-olds in Southern Sweden. Prevalence and distribution according to different CP classification systems *BMC Pediatrics* 2007; 7: 41–48. DOI: 10.1186/1471-2431-7-41.
5. Krägeloh-Mann I. Klassifikation, Epidemiologie, Pathogenese und Klinik. In: Heinen F., Bartens W., eds. *Das Kind und die Spastik. Erkenntnisse der Evidenced-based Medicine zur Cerebralparese.* Bern: Verlag Hans Huber, 2001: 37–48.
6. Stavsky M., Mar O., Mastrolia S. A., Greenbaum S., Than N.G., Erez O. Cerebral palsy – trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. *Front Pediatr.* 2017; 5: 21. DOI: 10.3389/fped.2017.00021.
7. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M., Bax M., Damiano D., Dan B., Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007 Feb; 109: 8–14. Erratum in: *Dev Med Child Neurol.* 2007 Jun; 49 (6): 480. PMID: 17370477.
8. Guineé A.L., Khouri N., Desailly E. Rehabilitation after single-event multilevel surgery for children and young adults with cerebral palsy: A systematic review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2021 Aug 13. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001864. Epub ahead of print. PMID: 34393188.
9. Saraph V., Zwick M., Zwick G., Steinwender C., Steinwender G., Linhart W. Multilevel surgery in spastic diplegia: evaluation by physical examination and gait analysis in 25 children. *J Pediatr Orthop.* 2002; 22: 150–157.
10. Попков Д.А., Змановская В.А., Губина Е.Б., Леончук С.С., Буторина М.Н., Павлова О.Л. Результаты многоуровневых одномоментных ортопедических операций и ранней реабилитации в комплексе с ботулинотерапией у пациентов со спастическими формами церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (4): 41–48. Popkov D. A., Zmanovskaya V. A., Gubina E. B., Leonchuk S. S., Butorina M. N., Pavlova O. L. Results of multilevel simultaneous orthopedic operations and early rehabilitation in combination with botulinum therapy in patients with spastic forms of cerebral palsy. *Journal of Neurology and Psychiatry.* S. S. Korsakov. 2015; 115 (4): 41–48.
11. Аранович А.М., Попков А.В., Шукин А.А., Медведева С.Н., Евреинов В.В., Третьякова А.Н., Зыков А.Г., Климов О.В., Парфенов Э.М., Ласкомбес Р., Попков Д.А. Результаты многоуровневых одномоментных оперативных вмешательств у пациентов с детским церебральным параличом. *Гений ортопедии.* 2013; 4: 53–60. A. M. Aranovich, A. V. Popkov, A. A. Shchukin, S. N. Medvedeva, V. V. Evreinov, A. N. Tretyakova, A. G. Zykov, and O. V. Klimov, Parfenov E. M., Lascombes R., Popkov D. A. Results of multilevel simultaneous surgical interventions in patients with cerebral palsy. *Orthopedic Genius.* 2013; 4: 53–60.
12. Lebarbier P., Pennecot G. L'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC). *Rev Chir Orthop.* 2006; 92: 393–395.
13. McGinley J.L., Dobson F., Ganeshalingam R., Shore B. J., Rutz E., Graham H. K. Single-event multilevel surgery for children with cerebral palsy: A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54 (2): 117–128.
14. McNeerney N.P., Mubarak S. J., Wenger D. S. One-stage correction of the dysplastic hip in cerebral palsy with the San Diego acetabuloplasty: Results and complications in 104 hips. *J Pediatr Orthop.* 2000; 20: 93–103.
15. Tolo T., Vernon T., Scaggs D. L., David L. Master techniques in orthopaedic surgery: Pediatrics. Lippincott Williams and Wilkins. 2008; 485.
16. Yu S., Rethlefsen S. A., Wren T. A., Kay R. M. Long-term ambulatory change after lower extremity orthopaedic surgery in children with cerebral palsy: A retrospective review. *J Pediatr Orthop.* 2015 Apr-May; 35 (3): 285–9. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000251. PMID: 24978124.
17. Harvey A., Graham H. K., Morris M. E., Baker R., Wolfe R. The Functional Mobility Scale: Ability to detect change following single event multilevel surgery. *Dev Med Child Neurol.* 2007 Aug; 49 (8): 603–7. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00603.x. PMID: 17635206.
18. Palisano, Robert & Rosenbaum, Peter & S.D., Walter & Russell, Dianne & E.P., Wood & Galuppi, Barbara (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with Cerebral Palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 39. 214–23. 10.1111/dmnc.1997.39.issue-4.
19. Graham H.K., Harvey A., Rodda J., Natrass G. R., Pirpiris M. The Functional Mobility Scale (FMS). *J Pediatr Orthop.* 2004 Sep-Oct; 24 (5): 514–20. DOI: 10.1097/00004694-200409000-00011. PMID: 15308901.
20. Edwards T.A., Prescott R. J., Stebbins J., Wright J., Theologis T. What is the functional mobility and quality of life in patients with cerebral palsy following single-event multilevel surgery? *J Child Orthop.* 2020 Apr 1; 14 (2): 139–144. DOI: 10.1302/1863-2548.14.190148. PMID: 32351627; PMCID: PMC7184646.

Статья поступила / Received 06.05.22

Получена после рецензирования / Revised 12.05.22

Принята к публикации / Accepted 13.05.22

About authors

Karimullin Gennady A., postgraduate student of Dept of Children's Diseases, Faculty of Pediatrics¹. ORCID: 0000-0002-2611-5768

Levitina Elena V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Children's Diseases, Faculty of Pediatrics¹. ORCID: 0000-0003-2553-7552

Zmanovskaya Vera A., PhD Med, chief physician². ORCID: 0000-0002-1742-1907

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Children's Diseases, Faculty of Pediatrics¹. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Dubrovina Oksana A., neurologist³. ORCID: 0000-0002-6728-2781

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Children's Medical and Rehabilitation Centre 'Nadezhda', Tyumen, Russia

³Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

Corresponding author: Karimullin Gennady A. E-mail: karimullin@gmail.com

For citation: Karimullin G. A., Levitina E. V., Zmanovskaya V. A., Lebedev I. A. Effect of single-event multilevel surgery on functional mobility of children with cerebral palsy. *Medical alphabet.* 2022; (10):24–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-24-27>.



Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (фармакологический подход)

В. Л. Козловский, М. Ю. Попов, Д. Н. Костерин, О. В. Лепик

Отделение психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести фармакологический анализ лекарственной терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра и разработать принципы комбинированного назначения АП и АД на основе фармакодинамики и фармакокинетики препаратов. **Материалы и методы.** В исследование было включено 311 пациентов с расстройствами шизофренического спектра, госпитализированных в Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева для преодоления лекарственной резистентности. Проводился комплексный фармакологический анализ, включавший ретроспективную оценку качества лекарственной терапии (по данным медицинской документации) с последующим сопоставлением нейрохимической активности препаратов для определения рациональности комбинированного применения антипсихотиков и антидепрессантов. При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики и частотный анализ.

Результаты. Анализ фармакотерапии 311 пациентов показал, что при значительной частоте комбинированного назначения антипсихотиков и антидепрессантов (29,3%) выбор терапевтической схемы обосновывался исключительно с клинических позиций, без учета особенностей фармакологических эффектов комбинируемых препаратов. На основе сопоставления фармакодинамических показателей были составлены ранжированные списки антипсихотиков и антидепрессантов в соответствии со степенью их сродства к нейрохимическим мишеням. Обоснован методологический подход к оценке совместимости комбинируемых препаратов исходя из профиля их нейрохимической активности и аффинитета связывания со специфическими рецепторами. Разработаны принципы комбинированного назначения антипсихотиков и антидепрессантов.

Заключение. Комбинированное назначение антипсихотика и антидепрессанта без учета их «нейрохимической совместимости» в отношении постсинаптических мишеней может приводить к снижению терапевтической эффективности и потенцированию нежелательных эффектов. При проведении комбинированной терапии антипсихотиком и антидепрессантом препараты следует назначать последовательно, с учетом их фармакокинетических показателей, чтобы избежать варианта конкурентных отношений до установления специфического лекарственного гомеостаза. Оценка фармакодинамических и фармакокинетических свойств психотропных препаратов является основой разработки рациональных вариантов комбинированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комбинированная терапия, антипсихотики, антидепрессанты, фармакодинамика, фармакокинетика, аффинитет связывания с рецепторами, терапевтическая резистентность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination therapy with antipsychotics and antidepressants (pharmacological approach)

V. L. Kozlovskii, M. Yu. Popov, D. N. Kosterin, O. V. Lepik

V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. To perform a pharmacological analysis of treatment received by patients with schizophrenia spectrum disorders and to elaborate the principles of combination therapy with antipsychotics and antidepressants based on pharmacodynamics and pharmacokinetics.

Materials and methods. The study included 311 inpatients with schizophrenia spectrum disorders admitted to the V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology for the management of treatment resistance. A comprehensive pharmacological analysis was performed including a retrospective evaluation of the quality of patients' treatment (based on their medical records) and a comparison of the neurochemical activity of the drugs in order to determine the rationality of combined use of antipsychotics and antidepressants. Statistical analysis included descriptive statistics and frequency analysis.

Results. An analysis of treatment data for 311 patients has demonstrated that given the significant frequency of combined administration of antipsychotics and antidepressants (29.3%), the choice of drugs was based on clinical judgment, without considering the pharmacological effects of the drugs being used. A comparison of pharmacodynamics has allowed to arrange antipsychotics and antidepressants according to their binding affinities to neurochemical targets. A methodological approach to evaluating the compatibility of combined drugs based on their neurochemical activity and affinity to specific receptors has been argued. The principles of combination therapy with antipsychotics and antidepressants have been elaborated.

Conclusion. Combined use of an antipsychotic and an antidepressant without considering their 'neurochemical compatibility' regarding postsynaptic targets may decrease efficacy and potentiate adverse effects. In combination therapy with an antipsychotic and an antidepressant, drugs should be started one at a time taking into account their pharmacokinetics in order to avoid the possibility of competitive neurochemical effects prior to establishing a specific drug homeostasis. The development of rational strategies for combination therapy should be based on the assessment of pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drugs.

KEY WORDS: combination therapy, antipsychotics, antidepressants, pharmacodynamics, pharmacokinetics, receptor-binding affinity, treatment resistance.

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

Введение

Несмотря на общепризнанную приоритетность принципа монотерапии, случаи комбинированного применения психотропных средств носят далеко не единичный характер. По разным оценкам (в зависимости от страны, региона, учреждения), комбинированную фармакотерапию получают от 7 до 70% пациентов [1, 2]. Во многом это связано с тем, что монотерапия, к сожалению, далеко не всегда оказывает ожидаемый эффект. Причем появление на фармацевтическом рынке все новых препаратов не приводит к значимому уменьшению числа больных, не отвечающих на лечение: около трети всех психиатрических пациентов остаются резистентными к фармакотерапии [3, 4, 5].

Одной из основных стратегий преодоления резистентности является комбинированная терапия, в рамках которой применяются как представители одного класса психотропных средств, так и препараты иных классов. К числу наиболее распространенных вариантов комбинированной терапии относятся различные комбинации антипсихотиков (АП) с антидепрессантами (АД). Чаще всего подобные комбинации назначаются, пожалуй, пациентам с расстройствами шизофренического спектра, чему способствует широкая представленность депрессивной, тревожной, обсессивно-компульсивной симптоматики в структуре этих расстройств. В отсутствие убедительной доказательной базы, свидетельствующей в пользу превосходящей эффективности и (или) безопасности определенных комбинаций, на практике используются самые разнообразные сочетания АП и АД. При этом выбор терапевтической схемы, как правило, обосновывается исключительно клинически (появилась депрессия – добавить АД, психотические симптомы – АП), без учета особенностей фармакологического действия лекарств. В результате назначение и отмена (смена) препаратов зачастую проводятся хаотично, во многом следуя случайной ротации.

В то же время применение нерациональных, малоэффективных схем фармакотерапевтической помощи вносит свой вклад в формирование резистентных состояний [4, 6]. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, специальных исследований в этом направлении практически не проводится. При значительной распространенности комбинированного назначения АП и АД в повседневной практике, официальные стандарты проведения комбинированной терапии на сегодняшний день отсутствуют. В их отсутствие важное значение, на взгляд авторов, приобретает разработка принципов рационального сочетания препаратов, основанных на их «фармакологической совместимости».

Исходя из этого была сформулирована **цель настоящей работы:** провести фармакологический анализ лекарственной терапии пациентов с расстройствами шизофренического спектра и разработать принципы комбинированного назначения АП и АД на основе фармакодинамики и фармакокинетики препаратов.

Материалы и методы

Комплексный анализ фармакотерапии проводился на основании данных, полученных из медицинской документации пациентов, поступивших на лечение в стационарное отделение ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России. В исследование методом сплошной выборки включались пациенты с расстройствами шизофренического спектра, госпитализированные за период 2015–2019 годов для коррекции психотропной терапии с целью преодоления лекарственной резистентности.

Критерии включения:

- диагноз шизофрении или другого расстройства шизофренического спектра в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 для рубрик F20, F21, F22, F23, F24, F26, F27, F28, F29;
- наличие лекарственной резистентности.

Критерии исключения:

- диагноз шизоаффективного расстройства в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 для рубрики F25;
- отсутствие верифицированного лекарственного анамнеза.

Наличие лекарственной резистентности определяли по отсутствию терапевтического ответа на два последовательно проведенных курса лечения АП различной химической структуры в адекватных суточных дозах на протяжении адекватного периода времени (не менее 6 недель).

Дизайн исследования включал ретроспективный анализ медицинской документации и не предполагал никаких терапевтических вмешательств. В соответствии с законодательством при проведении исследования соблюдалась полная конфиденциальность персональных данных пациентов.

В соответствии с приведенными выше критериями были отобраны истории болезни 311 пациентов. Большинство из них (254 пациента – 81,7%) имели диагноз «параноидная шизофрения» (F20.0). 32 (10,3%) пациента курировались с диагнозом «бредовое расстройство» (F22.0), 21 (6,7%) пациент – «острое шизофреноформное (шизофреноподобное) психотическое расстройство» (F23.2) и 4 (1,3%) пациента – «шизотипическое расстройство» (F21). Группы мужчин ($n = 135$) и женщин ($n = 176$) не различались по возрасту и основным демографическим и клиническим показателям (возраст, продолжительность заболевания, длительность терапии, число госпитализаций и т. п.).

На момент поступления в стационар у всех пациентов на первом плане в клинической картине наблюдалась продуктивная психотическая симптоматика в виде вербальных галлюцинаций, бредовых переживаний (преимущественно персекуторного характера), психических автоматизмов.

Качество лекарственного лечения оценивали, применяя комплексный фармакологический анализ, который включал:

– анализ фактических данных:

- анализ терапии при поступлении,

"Отменяемые" антипсихотики

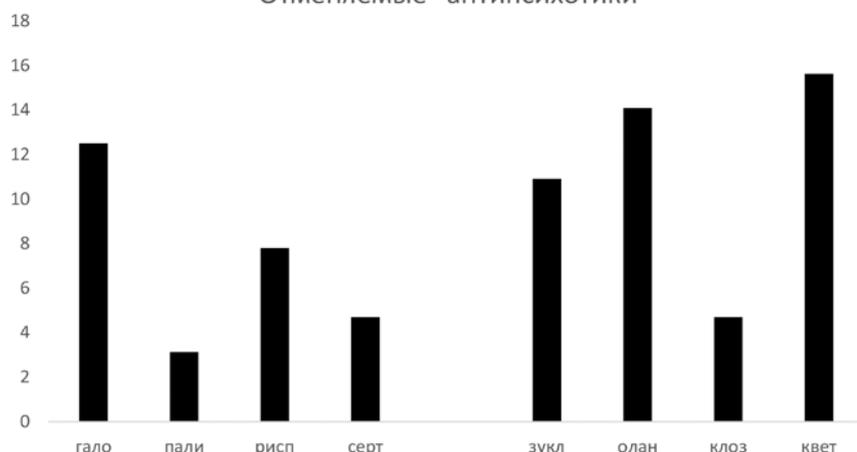


Рисунок 1. Коррекция терапии, исключенные АП. Примечание: частота отмен препаратов: гало – галоперидол, пали – палиперидон, рисп – рисперидон, серт – сертиндол, зукл – зуклопентиксол, клоз – клозапин, квет – кветиапин

- анализ смены лекарственного пособия в ходе лечения в стационаре,
- оценка продолжительности лечения в отделении,
- анализ лекарственной терапии при выписке;
- фармакологический анализ лекарственного пособия:
 - анализ спектра нейрхимического взаимодействия препаратов с медиаторными системами,
 - сравнение АП и АД по показателям взаимодействия с медиаторными системами, вовлеченными в развитие специфического и неспецифического действия.

Методологический подход разработанного фармакологического анализа включал следующие этапы:

- 1) поиск общих нейрхимических мишеней для АП и АД;
- 2) сопоставление показателей аффинитета связывания АП и АД с каждой из установленных мишеней для построения ранжированных списков препаратов в соответствии со степенью их связывания;
- 3) сопоставление нейрхимической активности между отдельными представителями классов АП и АД для определения рациональности их комбинированного назначения исходя из основных показателей фармакодинамического действия;
- 4) сопоставление фармакокинетических показателей для оценки целесообразности комбинаций препаратов с учетом их периодов достижения равновесной концентрации и элиминации из плазмы крови.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы SPSS-17. Использовались методы рутинного статистического анализа – описательная статистика, частотный анализ. Исследование выполнено в рамках обсервационного подхода.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общей выборки пациентов, включенных в исследование ($n = 311$), АП в режиме монотерапии получали только 17 (5,5%) человек. Все (94,5%) остальные получали комбинированное лечение психотропными препаратами разных классов, включая комбинацию нескольких АП, при этом определить, какой из препаратов выступал в качестве базового, а какой – адъювантного, во многих случаях не представлялось возможным. Комбинацию АП и АД получал в общей сложности 91 (29,3%) пациент. Три (1,0%) пациента получали АД (тразодон, дулоксетин, амитриптилин) в отсутствие АП. 84 (27,0%) больных в дополнение к базовой терапии получали тимостабилизаторы: препараты

лития, препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин, ламотриджин, прегабалин. 44 (14,1%) пациента при поступлении в стационар дополнительно получали антихолинергический корректор (тригексифенидил), бромфенил или препараты из группы ноотропов адъювантно к базовой терапии. 43 (13,8%) пациента в стадии обострения заболевания не получали психотропную терапию на момент госпитализации.

Продолжительность терапии к моменту госпитализации составляла от полутора до 36 месяцев. Из всей анализируемой выборки ($n = 311$) у 30 (9,6%) пациентов критерии резистентности были верифицированы на протяжении текущей госпитализации. У остальных (90,4%) пациентов резистентный статус был установлен на основании ретроспективного анализа медицинской документации (отсутствие ответа на два последовательных курса монотерапии АП).

При анализе историй болезни с позиций адекватного использования психотропных препаратов использовались два критерия: адекватность продолжительности терапии и адекватность дозы. Установлено, что на протяжении пребывания в стационаре практически во всех случаях (301 пациент – 96,8% всей выборки) не выдерживались необходимые периоды проведения терапии. Переход от одного препарата к другому не соответствовал 6–8-недельному периоду, необходимому для оценки эффективности. В подавляющем большинстве случаев (у 276 пациентов) продолжительность терапии была меньше рекомендуемой (причем, как правило, значительно – от нескольких дней), у 25 пациентов, напротив, наблюдалось превышение сроков терапии, несмотря на ее неэффективность (до нескольких недель).

На протяжении пребывания в стационаре в ходе подбора терапии АД были отменены у 17% пациентов, ранее получавших комбинированное лечение, а 10% больным эти препараты были назначены для поддержания ремиссии в качестве адъювантных средств. Только в 7% случаев коррекционные мероприятия по фар-

макотерапии касались группы АД, в основном коррекции подвергалась АП-терапия.

Смена АП была проведена у более чем 50% пациентов, при этом комбинированная терапия сохранялась у 57% пациентов (менялась лишь номенклатура, какой-либо закономерности в смене конкретных препаратов выявить не удалось).

У 11% пациентов проводилась замена АП второго поколения на препараты первого поколения. Любопытно, что в той же доле случаев установлена обратная замена: АП первого поколения – на средства второго поколения. В 23% случаев смена АП сводилась к назначению нового препарата того же поколения. При этом почти в 5% случаев в ходе госпитализации последовательная смена (подбор) АП проводилась не менее трех раз. В рамках проанализированных госпитализаций 12 пациентам АП были назначены впервые. Наиболее «мобильными препаратами» (заменяемыми) были кветиапин и оланзапин (рис. 1), однако если кветиапин в 50% случаев заменялся на препараты избирательного нейрорхимического действия (рисперидон, палиперидон), арипипразол, то оланзапин – на препараты подобного широкого спектра действия (зуклопентиксоол, трифлуоперазин, клозапин). В 80% случаев галоперидол, также, как и сертиндол, заменяли на арипипразол или рисперидон. Наиболее популярными препаратами на замену были арипипразол и кветиапин. В составе комбинированной АП-терапии крайне редко применялся флуопентиксол (рис. 2).

В рамках комбинированного назначения антипсихотиков встречались сочетания галоперидол + кветиапин, зуклопентиксол + клозапин, зуклопентиксол + трифлуоперазин, флуопентиксол + хлорпротиксен, сульпирд + тиоридазин, сертиндол + тизерцин, клозапин + азенапин, кветиапин + трифлуоперазин, кветиапин + клозапин, которые ввиду практически полного совпадения спектров нейрорхимического действия и (или) идентичной химической структуры производного нельзя признать адекватными.

Из общей популяции пациентов с заболеваниями шизофренического

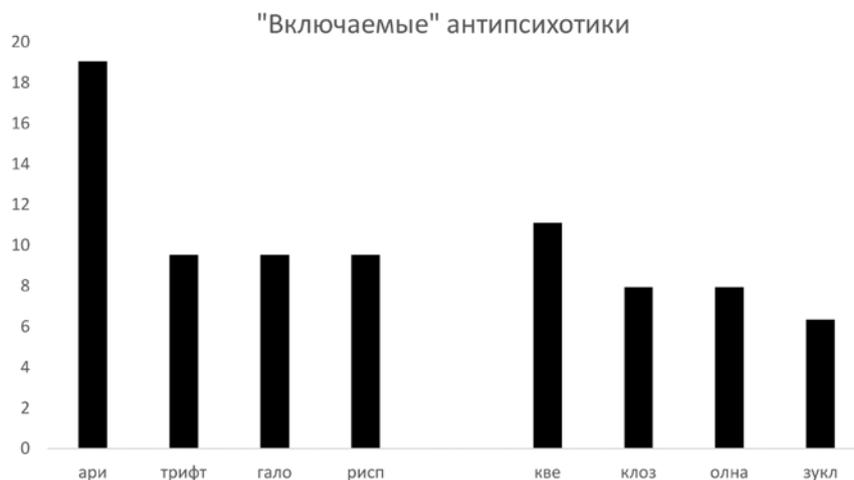


Рисунок 2. Коррекция терапии: АП на замену. Примечание: частота включаемых препаратов: ари – арипипразол, трифт – трифлуоперазин, гало – галоперидол, рисп – рисперидон, кве – кветиапин, клоз – клозапин, олна – оланзапин, зукл – зуклопентиксол

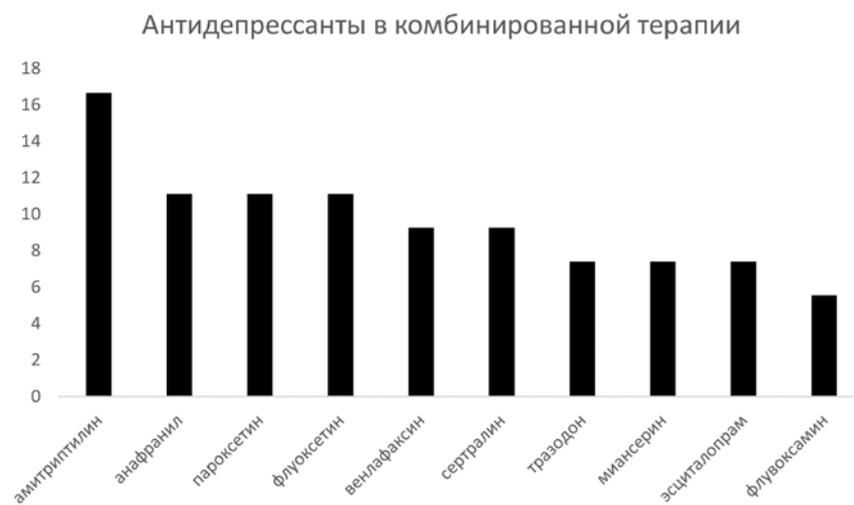


Рисунок 3. Частота назначения АД в составе комбинированной терапии

спектра, находившихся на стационарном лечении с целью преодоления лекарственной резистентности, комбинированную терапию в составе АП и АД получали 116 пациентов. Выбранная популяция состояла из 52 женщин и 64 мужчин, различий между мужчинами и женщинами по возрасту, семейному положению, длительности заболевания, числу госпитализаций и факторам отягощенной наследственности было не выявлено. Также не установлено различий в подходах к диагностике и назначению предшествующей и текущей терапии.

В составе комбинированной схемы (АП + АД) 31 пациент получал при поступлении АП первого поколения, 47 пациентов находились на базовой терапии АП атипичного ряда, 17 пациентов получали несколько АП (до трех) одновременно, включая представителей как типичных, так и атипичных препаратов (кветиапин, клозапин, зуклопентиксол, перфеназин, сульпирид, алимемазин). Остальным пациентам комбинированное лечение было назначено в ходе коррекционных мероприятий, проводимых в стационаре. В составе комбинированной терапии АП + АД самым популярным АД был амитриптилин, затем в равной степени в качестве адъювантных средств использовались анафранил, флуоксетин и пароксетин и крайне редко – агомелатин или дулоксетин (рис. 3).

В качестве базовых АП при этом в основном применялись трифлуоперазин, галоперидол, зуклопентиксол, реже клозапин или рисперидон, крайне редко – арипипразол и оланзапин. Выявляется отчетливая тенденция на применение высокопотентных АД в качестве адъювантных препаратов для базовой АП-терапии.

Таким образом, проведенный анализ медикаментозного лечения пациентов с расстройствами шизофренического спектра позволяет говорить о нарушении основных принципов рациональной фармакотерапии – адекватности дозы и продолжительности назначения препаратов. В рамках комбинированной терапии АП и АД выбор препаратов носит случайный характер и не зависит от фармакологических свойств комбинируемых лекарственных средств.

Фармакология антипсихотиков

Специфический эффект АП связывают с прямой блокадой дофаминергических систем мозга и наступлением последующих изменений нейрохимического гомеостаза в подкорковых и корковых областях ЦНС [7]. Конечным результатом нейрохимических перестроек является формирование специфического лекарственного метаболизма, лежащего в основе развития специфического антипсихотического эффекта, что требует, как известно, около 6–8 недель терапии. Именно этот этап действия АП соотносится с известным тезисом об их «равноэффективности», следствием которого является распространенная практика назначения препаратов исходя исключительно из параметров безопасности [8, 9].

Вместе с тем очевидно, что АП существенно различаются между собой как по клиническим, так и по фармакологическим эффектам. Хотя все известные на сегодняшний день АП являются блокаторами D_2 -дофаминовых рецепторов, степень этой блокады при применении разных препаратов не «равноактивна». Выраженность блокирующего действия определяется тропностью молекулы препарата к рецептору, то есть аффинитетом связывания (который различается от препарата к препарату), а также внутренней активностью лиганд-рецепторного комплекса, что особенно актуально для таких АП, как арипипразол, лurasидон, карипразин. К тому же, помимо влияния на дофаминовые рецепторы, АП взаимодействуют и с другими нейрохимическими мишенями (в первую очередь моноаминовыми и ацетилхолиновыми рецепторами) – в большей или меньшей степени, на основании чего АП можно условно разделить на препараты избирательного и широкого спектра действия [10]. Совокупность этих эффектов составляет индивидуальный профиль нейрохимической активности каждого АП.

При этом, в зависимости от применяемых доз, часть эффектов АП может формироваться за счет блокады постсинаптических структур, а другая часть – за счет блокады рецепторов в пресинаптических окончаниях гомо- и гетеросинапсов [11], что определяет возможное избирательное повышение функциональной активности других медиаторных систем мозга.

В соответствии с известными положениями клинической фармакологии [12], важная составляющая часть эффективного действия препаратов связана с фармакокинетическими показателями, которые обязательно отражаются в прилагаемой инструкции. Время достижения равновесной концентрации вещества в плазме крови рассчитывается по единой эмпирической формуле

$T_{1/2} \times 5$ (где $T_{1/2}$ – период полувыведения). Чем быстрее достигается равновесная концентрация АП в плазме, тем раньше будет сформирован лекарственный гомеостаз, необходимый для реализации специфического антипсихотического действия. Отсюда следует, что, во-первых, медленная, излишне «осторожная» титрация базового АП (если, конечно это не связано с соматической отягощенностью) не может рассматриваться в качестве рациональной фармакотерапевтической практики. Во-вторых, применение АП с длительным периодом полувыведения (арипипразол, карипразин) требует большего времени до принятия решения о смене препарата (присоединении адьювантного средства, начале противорезистентных мероприятий). Та же формула описывает и время элиминации (пять периодов полувыведения до полной элиминации препарата).

Итак, всю группу АП в целом можно рассматривать в качестве конкурентных антагонистов рецепторов к моноаминам (дофамину, норадреналину, серотонину, гистамину) и ацетилхолину. Блокада рецепторов не является физиологическим феноменом подавления эффективности синаптической передачи (*in vivo* это решается за счет изменения плотности рецепторов, снижения активности ферментов синтеза и усиления процессов деградации медиаторов), что, по-видимому, и объясняет значительную продолжительность (до 8 недель) реорганизации нейрохимических систем мозга, необходимую для формирования специфического лекарственного гомеостаза. При этом каждый АП имеет свой собственный, уникальный спектр нейрохимической активности. Различия в степени сродства препаратов к нейрохимическим мишеням позволяют ранжировать АП в зависимости от аффинитета связывания (см. табл.). Подобный рейтинг влияния препаратов на нейрохимические мишени – рецепторы может служить ориентиром при выборе рациональных схем комбинированной фармакотерапии (см. ниже).

Фармакология антидепрессантов

Как известно, ведущей гипотезой действия АД является серотонинергическая [13]. Причем лишь небольшое число АД обладают прямым агонистическим влиянием на серотониновые рецепторы, в частности ряд препаратов (тразодон, вортиоксетин) способны стимулировать один из подтипов серотониновых рецепторов ($5-HT_{1a}$), что, как полагают, может вносить свой вклад в терапевтическое действие [7]. Подавляющее же большинство АД оказывают не прямое серотонинопозитивное действие, способствуя накоплению серотонина в синаптических образованиях. Соответственно, их инициальные эффекты связаны с усилением физиологических механизмов, ответственных за содержание серотонина в области эффекторных окончаний проекционных зон серотонинергических нейронов.

Помимо влияния на серотонинергическую передачу, большинство АД взаимодействуют и с другими нейромедиаторными системами. Одни из самых эффективных АД – препараты трициклической структуры, наряду с серотонинопозитивным действием имеют в спектре нейрохимической активности позитивный катехоламинергический радикал

и холинолитическое действие [7]. Непрямая стимуляция адрено- и дофаминергических систем вносит свой вклад в развитие антидепрессивного действия, а функциональный антагонизм с центральной холинергической системой способствует большему повышению тонуса эндогенных активирующих систем мозга [14].

Фармакокинетические показатели, определяющие концентрацию АД в плазме крови, играют столь же значимую роль в развитии терапевтического ответа, по аналогии с тем, что было сказано в отношении АП. Ряд АД (имипрамин, мirtазапин, вортиоксетин, тразодон, флуоксетин) имеют период полувыведения (с учетом активных метаболитов) свыше 24 часов. Поэтому и время достижения равновесной концентрации, и период элиминации для постоянной дозы этих препаратов составляют не менее 5–7 дней (в случае флуоксетина – значительно больше).

Итак, все известные на сегодняшний день АД являются функциональными агонистами по отношению к моноаминергическим системам. Однако, наряду с непрямым агонистической активностью, многие препараты связываются и с постсинаптическими рецепторами [7], что при их совместном назначении с АП несет вероятность развития конкурентных отношений за общие места связывания (рецепторы к норадреналину, серотонину, гистамину, ацетилхолину). Тот факт, что спектр активности АД в отношении постсинаптических рецепторов различается так же, как различается и плотность мест связывания в регионах головного мозга, говорит о неоднаправленном действии препаратов на нейрональные системы и реструктуризацию нейрональных сетей. Вероятно, разные АД могут формировать лекарственный гомеостаз за счет различных механизмов. Все сказанное служит основой для рационального подхода к комбинированному назначению АД с препаратами, обладающими антипсихотической активностью.

Комбинированная терапия АП и АД

Результаты проведенного нами исследования показывают, что значительная часть пациентов с заболеваниями шизофренического спектра получают комбинированную терапию, включающую АП и АД, что согласуется с данными литературы [1, 5]. При этом препараты, как правило, комбинируются в произвольном порядке, без учета фармакодинамических механизмов и фармакокинетических параметров. В задачи данной работы не входила оценка клинических аспектов проведения комбинированной фармакотерапии, что позволяет не ограничивать предложенный подход нозологическими и синдромологическими рамками.

Как говорилось выше, действие АП нефизиологично, в то время как АД эксплуатируют механизмы естественной синаптической передачи. Первые – прямые антагонисты, вторые – не прямые агонисты. Соответственно, АП обладают моноаминонегативной активностью, а АД – моноаминопозитивной. Это означает, что на инициальном этапе действия между препаратами возникают конкурентные отношения, направленные на изменение регуляции моноаминергических систем. С другой стороны, при длительном применении АП и АД не исключен синергизм их действия,

что связано со сложными процессами адаптации нейронов и нейрональных сетей в ответ на хроническое введение препаратов [15].

Из этого следует, что одномоментное начало терапии АП и АД нерационально. Более обоснованным является присоединение второго препарата спустя временной интервал необходимый на формирование лекарственного метаболизма (для АП – 6–8, АД – 2–3 недели).

Состав комбинированной терапевтической схемы должен быть обоснован с позиций их фармакокинетической и фармакодинамической совместимости. Вопросы фармакокинетических взаимодействий психотропных средств широко освещены в литературе [16, 17], поэтому в настоящей работе акцент сделан на нейрхимической совместимости препаратов.

При полярной направленности основного нейрхимического действия (моноаминонегативное и моноаминопозитивное) многие АП и АД имеют общие нейрхимические мишени, в первую очередь – постсинаптические рецепторы. Выше уже шла речь о возможности ранжирования препаратов по выраженности их средства к различным классам рецепторов. Данные об аффинитете связывания психотропных средств с молекулярными мишенями доступны в литературе [18, 7]. На основании этих данных были составлены рейтинги АП и АД, которые затем были сведены в таблицу, наглядно отражающую совместимость препаратов по спектру их нейрхимической активности.

Совместное назначение препаратов, обладающих сходными нейрхимическими эффектами, приводит к конкуренции действующих молекул за связь с одними и теми же мишенями. Усиление терапевтического действия при этом маловероятно, зато возрастает риск развития нежелательных эффектов. Поэтому комбинирование препаратов с сопоставимым аффинитетом связывания с рецепторами нецелесообразно. Чем дальше друг от друга в пределах каждой колонки, соответствующей определенной нейрхимической мишени, располагаются АП и АД (см. табл.), тем ниже риск потенцирования нежелательных эффектов и возникновения парадоксальных реакций (как центрального, так и периферического генеза) в результате блокады однотипных постсинаптических рецепторов.

К примеру, рассматривая влияние препаратов на М-холинорецепторы, следует предостеречь от комбинирования АП, занимающих верхние позиции в соответствующем рейтинге, с АД трициклической структуры, так как при этом с высокой вероятностью проявятся эффекты потенцирования антивагусных реакций (выраженный антихолинергический синдром). Фармакодинамика трициклических АД (имеющих сходное химическое строение с рядом АП) не исключает варианта конкурентного взаимодействия с АП и на уровне других постсинаптических рецепторов. Столь же очевидна вероятность конкуренции за нейрхимические мишени при комбинировании АП с АД «рецепторного» типа действия. В подобных ситуациях эффекты комбинированной терапии малопресказуемы.

Таблица
Рейтинг антипсихотиков и антидепрессантов по выраженности аффинитета связывания с постсинаптическими рецепторами

Дофаминовый (D2)	Норадренергические		Серотониновый (5-HT2a)		Гистаминовый (H1)		Холинергический (M1)	
	(α1)	(α2)	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант
Антипсихотик	Антипсихотик	Антипсихотик	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант	Антипсихотик	Антидепрессант
Арипипразол	Зипрасидон	Минсерин	Амисульприд	Амиприптилин	Зипрасидон	Минсерин	Оланзапин	Амиприптилин
Амисульприд	Рisperидон	Тразодон	Рisperидон	Тразодон	Сертиндол	Тразодон	Клозапин	Перфеназин
Перфеназин	Сертиндол	Амиприптилин	Азеналин	Имипрамин	Ристеридон	Амиприптилин	Памиперидон	Оланзапин
Зипрасидон	Клозапин	Имипрамин	Арипипразол	Кломипрамин	Памиперидон	Имипрамин	Зипрасидон	Азеналин
Галоперидол	Амисульприд	Сертралин	Памиперидон	Мапротилин	Оланзапин	Кломипрамин	Рisperидон	Кломипрамин
Сертиндол	Кветиапин	Кломипрамин	Кветиапин	Минсерин	Клозапин	Мапротилин	Перфеназин	Тразодон
Памиперидон	Азеналин	Мапротилин	Зипрасидон	Сертралин	Перфеназин	Флуоксетин	Азеналин	Циталопрам
Рisperидон	Памиперидон	Пароксетин	Клозапин	Циталопрам	Арипипразол	Пароксетин	Кветиапин	Эсциталопрам
Азеналин	Флувоксамин	Флуоксетин	Сертиндол	Эсциталопрам	Азеналин	Сертралин	Арипипразол	Флуоксетин
Оланзапин	Флуоксетин	Флуоксетин	Оланзапин	Пароксетин	Кветиапин	Флувоксамин	Галоперидол	Пароксетин
Клозапин	Циталопрам	Циталопрам	Перфеназин	Флувоксамин	Галоперидол	Циталопрам	Сертралин	Галоперидол
Кветиапин	Эсциталопрам	Эсциталопрам	Галоперидол	Флуоксетин	Амисульприд	Эсциталопрам	Амисульприд	Флувоксамин

Примечание. В каждом столбце таблицы препараты расположены в порядке выраженности аффинитета связывания с рецепторами соответствующих нейромедиаторных систем (в верхних строках – препараты с наибольшим сродством к рецепторам). Чем дальше размещены препараты по строкам в каждой из «медиаторных» колонок, тем ниже риск появления парадоксальных реакций. Подробные объяснения – в тексте. Данные взяты из базы данных NIH: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsscompound>.

Говоря о ранжировании препаратов в соответствии с аффинитетом связывания, следует помнить, что плотность распределения рецепторов для любого медиатора не является величиной, постоянной во времени даже у одного индивида. Плотность распределения рецепторов на нейроне варьирует в зависимости от генетически детерминированной функциональной роли клетки и от получаемой ей афферентации [15]. Вместе с тем предложенный подход может, по мнению авторов, являться методологической основой для оценки сочетаемости препаратов в составе комбинированных терапевтических схем.

Заключение

Результаты проведенного фармакологического анализа свидетельствуют об отсутствии каких-либо закономерностей при выборе и смене АП и АД при проведении комбинированной терапии пациентам с расстройствами шизофренического спектра с лекарственной резистентностью. Назначение комбинированных схем проводится в рамках симптоматической коррекции, без учета фармакологических свойств препаратов. Критериев, определяющих выбор конкретной комбинации, не установлено.

В соответствии с фундаментальными положениями фармакологии авторами предложен подход к комбинированному назначению АП и АД, базирующийся на фармакодинамике и фармакокинетике препаратов, основные принципы которого сводятся к следующему.

- Агонистическое действие АД на системы моноаминергической передачи может сопровождаться антагонистическими эффектами, что следует учитывать при их совместном применении с АП (обладающими прямой моноаминонегативной активностью).
- Комбинированное назначение АП и АД с общей химической структурой исходным фармакологическим спектром действия может приводить к снижению терапевтической эффективности и потенцированию нежелатель-

ных периферических эффектов. При наличии у комбинированных препаратов общих постсинаптических мишеней аффинитет связывания с этими мишенями должен различаться.

- При проведении комбинированного лечения АП и АД препараты следует назначать последовательно, с учетом их фармакокинетических показателей, чтобы избежать варианта конкурентных отношений до установления специфического лекарственного гомеостаза, формируемого средством базовой терапии.
- Проведение комбинированной терапии пациентам с лекарственной резистентностью не должно сводиться к эмпирическому перебору препаратов без учета их фармакологических свойств. Смена терапии может быть оправдана после проведения периода «отмычки» до полной элиминации всех назначенных лекарственных средств и восстановления нейрохимического метаболизма.
- Оценка фармакодинамических и фармакокинетических свойств психотропных препаратов является основой разработки рациональных вариантов комбинированного лечения с целью оптимизации терапии и преодоления лекарственной резистентности.

Список литературы / References

1. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009; 19 (4): 5–14.
Mazo G. E., Gorbachev S. E. Depression in schizophrenia: experience and approaches to diagnosis and treatment in psychiatric practice. *Social and Clinical Psychiatry*. 2009; 19 (4): 5–14. (in Russ.)
2. Попов М.Ю. Комбинированная терапия антипсихотиком и антидепрессантом: границы клинического применения. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2014; 4: 16–22.
Popov M. Yu. Combination treatment with antipsychotic and antidepressant: limits of clinical use. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2014; 4: 16–22. (in Russ.)
3. Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2008; 108 (10): 81–86.
Danilov D.S. Therapeutic resistance in schizophrenia and biological methods of its overcoming. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008; 108 (10): 81–86. (in Russ.)
4. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002; 4 (4): 132–136.
Mosolov S. N. Resistance to psychopharmacotherapy and methods of its management. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2002; 4 (4): 132–136. (in Russ.)
5. Elkins H., Buckley P. F. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016; 39 (2): 239–265. DOI: 10.1016/j.psc.2016.01.006.
6. Козловский В.А. Нелекарственные методы преодоления резистентной психической патологии (нейрофизиологический подход). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (10): 128–132.
Kozlovskii V. A. Non-drug methods in the treatment of resistant mental pathology (a neurophysiological approach). *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118 (10): 128–132. (in Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201811810128.
7. Stahl S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
8. Hui C. L. M., Lam B. S. T., Lee E. H. M., Chan S. K. W., Chang W. C., Suen Y. N., Chen E. Y. H. A systematic review of clinical guidelines on choice, dose, and duration of antipsychotics treatment in first- and multi-episode schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 2019; 31 (5–6): 441–459. DOI: 10.1080/09540261.2019.1613965.
9. Remington G., Addington D., Honer W., Ismail Z., Raedler T., Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2017; 62 (9): 604–616. DOI: 10.1177/0706743717720448.
10. Попов М.Ю., Козловская П.В. Является ли («эквивалентная хлорпромазиновая») доза в психофармакотерапии отражением хорошей клинической практики? *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016; 2: 15–20.
Popov M. Yu., Kozlovskaya P. V. Is the 'equivalent chlorpromazine' dose in psychopharmacotherapy consistent with Good Clinical Practice? *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016; 2: 15–20. (in Russ.)
11. Ковалев Г.И. Пресинаптические рецепторы медиаторов ЦНС млекопитающих как объект фармакологического воздействия. В кн.: *Итоги науки и техники, Молекулярные механизмы действия психотропных препаратов*. 1987; 15: 5–61.
Kovalev G. I. Presynaptic receptors of mammalian CNS mediators as an object of pharmacological action. In: *Results of science and technology, Molecular mechanisms of action of psychotropic drugs*. 1987; 15: 5–61. (in Russ.)
12. Currie G. M. *Pharmacology, Part 2: Introduction to pharmacokinetics. Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2018; 46 (3): 221–230. DOI: 10.2967/jnmt.117.199638.
13. Lapin I. P., Oxenkrug G. F. Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969; 1 (7586): 132–136. DOI: 10.1016/s0140-6736 (69)91140-4.
14. Щелкунов Е.Л. О значении центрального холинергического действия для антидепрессивного эффекта. В кн.: *Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний*. Л., 1966: 81–94.
Shchelkunov E. L. On the significance of the central anticholinergic action for antidepressant affect. In: *Antidepressants and treatment of depression*. L., 1966: 81–94. (in Russ.)
15. Козловский В.А., Незнанов Н.Г. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (рациональность, стратегия, тактика). Часть 2. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2008; 4: 4–7.
Kozlovskii V. L., Neznanov N. G. Combined therapy with antipsychotics and antidepressants (rationality, strategy, tactics). Part 2. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2008; 4: 4–7. (in Russ.)
16. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. *Современная терапия психических расстройств*. 2019; 5: 1: 2–35.
Mosolov S. N., Malin D. I., Ryvkin P. V., Sychev D. A. Psychotropic drugs interactions. *Modern therapy of mental disorders*. 2019; 5: 1: 2–35. (in Russ.)
17. Spina E., de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2014; 10 (5): 721–746. DOI: 10.1517/17425255.2014.885504.
18. Olten B., Bloch M. H. Meta regression: Relationship between antipsychotic receptor binding profiles and side-effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2018; 84 (Pt A): 272–281. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.023.

Статья поступила / Received 25.04.22

Получена после рецензирования / Revised 27.04.22

Принята к публикации / Accepted 29.04.22

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович, д.м.н., г.н.с., РУК, отделения.
ORCID: 0000-0003-2972-235X

Попов Михаил Юрьевич, д.м.н., в.н.с. отделения.
ORCID: 0000-0002-7905-4583

Костерин Дмитрий Николаевич, к.м.н., н.с. отделения.
ORCID: 0000-0003-3677-2144

Лепик Ольга Витальевна, м.н.с. отделения.
ORCID: 0000-0001-9516-4427

Отделение психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Козловский Владимир Леонидович, E-mail: kv1958@mail.ru

About authors

Kozlovskii Vladimir L., DM Sci (habil.), chief researcher, head of Dept of Psychopharmacology and Pharmacotherapy of Patients with Resistant Conditions. ORCID: 0000-0003-2972-235X

Popov Mikhail Yu., DM Sci (habil.), leading researcher of Dept of Psychopharmacology and Pharmacotherapy of Patients with Resistant Conditions. ORCID: 0000-0002-7905-4583

Kosterin Dmitry N., PhD Med, researcher of Dept of Psychopharmacology and Pharmacotherapy of Patients with Resistant Conditions. ORCID: 0000-0003-3677-2144

Lepik Olga V., junior researcher of Dept of Psychopharmacology and Pharmacotherapy of Patients with Resistant Conditions. ORCID: 0000-0001-9516-4427

V. M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kozlovskii Vladimir L., E-mail: kv1958@mail.ru

Для цитирования: Козловский В.А., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Комбинированная терапия антипсихотиками и антидепрессантами (фармакологический подход). *Медицинский алфавит*. 2022; (10): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-28-35>.

For citation: Kozlovskii V. L., Popov M. Yu., Kosterin D. N., Lepik O. V. Combination therapy with antipsychotics and antidepressants (pharmacological approach). *Medical alphabet*. 2022; (10): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-28-35>.



Концепция 5П-медицины для предупреждения острой церебральной ишемии у женщин



К. Б. Манышева

К. Б. Манышева

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Махачкала

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность 5П-модели для предупреждения острой церебральной ишемии у женщин в Дагестане.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 35 женщин, постоянно проживающих на территории Дагестана. Средний возраст составил $66,46 \pm 10,90$ года. Каждая участница исследования была индивидуально опрошена и осмотрена общеклинически, неврологически, в дополнительное обследование вошли: общий анализ крови; биохимический анализ крови; коагулологическое исследование крови; молекулярно-генетическое исследование по 11 мутациям в генах-кандидатах, значимых для развития ишемического инсульта; электрокардиография; нейровизуализация.

Результаты. Путем анализа результатов проведенного исследования установлены индивидуальные фоновые состояния, предрасполагающие к возникновению ишемического инсульта. Каждой участнице были разъяснены результаты обследования, даны рекомендации по модификации образа жизни, назначена диета, подобрана необходимая терапия. В процессе динамического наблюдения, за 4 года у наблюдаемой группы не отмечалось эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения.

Выводы. Проведенное исследование подтверждает эффективность использования 5П-модели для предупреждения острой церебральной ишемии у женщин в Дагестане и является позитивным опытом ее применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, профилактика, 5П-медицина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Concept of 5P-medicine for prevention of acute cerebral ischemia in women

K. B. Manyшева

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

SUMMARY

The objective. To evaluate the effectiveness of the 5P-model for the prevention of acute cerebral ischemia in Dagestan women.

Materials and methods. The prospective study included 35 women permanently residing in Dagestan. The mean age was 66.46 ± 10.9 years. Each participant of the study was individually interviewed and examined clinically, neurologically, an additional examination included: complete blood test, biochemical blood test, coagulation test, molecular genetic study for 11 candidate gene mutations significant for the occurrence of ischemic stroke, electrocardiography, neuroimaging.

Results. By analyzing the results of the study, individual background conditions that predispose to the occurrence of ischemic stroke were established. The results of the examination were explained to each participant, there were given the recommendations on lifestyle modification, a diet was prescribed and the necessary therapy was selected. In the process of dynamic observation for 4 years the observed group had no episodes of acute cerebrovascular accident.

Conclusions. The study confirms the effectiveness of the use of the 5P-model for the prevention of acute cerebral ischemia in women Dagestan and declare a positive experience of its application.

KEY WORDS: ischemic stroke, prevention, 5P-medicine.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

5П-медицина: история развития концепции

5П-медицина базируется на концепции предиктивной профилактической партисипативной персонифицированной позитивной медицины. Предпосылкой к ее становлению стала концепция 2П-медицины, которую разработал в начале 2000-х годов профессор Лерой Худ. Он обозначил ее как профилактическую и предиктивную. Позже он добавил к концепции термины «персонифицированная» и «партисипативная», чтобы подчеркнуть будущий переход медицинской помощи от терапии к профилактике. Эта концепция была преобразована Габриэллой Праветтони

и Алессандрой Горини в модель «5П», которая включает «позитивную», то есть психокогнитивную медицину. Последний элемент предполагает, что образ жизни пациентов, их привычки и убеждения влияют на состояние здоровья. Включение этого параметра в концепцию продиктовано необходимостью предоставить человеку возможность быть сопричастным к принятию решений о своем здоровье [1, 2].

Такая модель основана в первую очередь на глубоком индивидуализированном подходе к пациенту и стремлении предупредить развитие заболевания, не доводя ситуацию

до необходимости его лечить. Такой подход способен существенно повысить качество и эффективность медицинского обслуживания.

Внедрение концепции 5П-медицины активно развивается во многих странах. По мере модернизации систем общественного здравоохранения традиционная медицина претерпевает глубокую трансформацию, и появляются новые цифровые медицинские модели на основе 5П.

Современная парадигма системы здравоохранения предполагает подходы к оказанию медицинской помощи, ориентированные на пациента и общество. На смену традиционной патерналистской модели медицинского обслуживания, включающей работу стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения, самопомощь и уход на дому, приходит совместное принятие решений врачом и пациентом. Всемирная организация здравоохранения поддерживает расширение прав и возможностей пациентов как важный инструмент укрепления здоровья населения. Совместное принятие решений представляет собой процесс информирования пациентов о состоянии их здоровья и признание медицинскими работниками общественных и культурных особенностей пациентов для их участия в системе здоровьесбережения. Расширение прав и возможностей пациентов в отношении сохранения здоровья демонстрирует положительные эффекты применения данного направления при целом ряде неинфекционных заболеваний, например, сахарном диабете и сердечно-сосудистой патологии [3].

Концепция 5П-медицины имеет преимущества и с социально-экономической точки зрения. Для государства это – снижение затрат на лечение, уменьшение числа случаев и продолжительности временной и стойкой утраты трудоспособности, инвалидизации населения и, как следствие, продление трудовой активности граждан. А для каждого члена общества плюсами концепции являются увеличение продолжительности жизни без снижения ее качества, снижение рисков нетрудоспособности, сокращение трат на медикаменты.

Персонализированная медицина в клинической практике

Существует множество рекомендуемых медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики инсульта, и первостепенная задача врача состоит в том, чтобы обеспечить их применение конкретным пациентом. Персонализированная медицина выступает возможным решением этой проблемы, но она значительно ограничена экономическими возможностями государственной системы здравоохранения. В настоящее время персонализированные методы профилактики инсульта включают устранение модифицируемых факторов глобального риска, разработку и внедрение индивидуальных схем лечения, повышение информированности пациентов [4]. В некоторых странах проводятся специальные обучающие курсы для специалистов системы здравоохранения, ориентированные на совершенствование навыков общения с пациентами, для разъяснения им необходимости проведения непрерывного лечения, а также разработаны

специальные инструменты для совместного принятия решений врачом и пациентом в отношении профилактических мероприятий [5, 6, 7].

В методологической парадигме современная концепция «5П» предполагает переход от эмпирической общей помощи, направленной на решение проблем со здоровьем с помощью единого решения, универсального для всех пациентов, к применению принципов доказательной медицины с целью оказания специализированной помощи для стратифицированных групп населения с конкретными клинически значимыми состояниями в сочетании с вышеупомянутыми новыми технологиями трансляционной медицины. Целью холистической модели в медицине является полное физическое, эмоциональное, умственное, духовное и социальное благополучие, при условии особого внимания к профилактике заболевания путем устранения фоновых состояний для его развития. Трансляционная медицина представляет собой двунаправленную междисциплинарную концепцию, основной целью которой является преобразование биомедицинских открытий в клинические преимущества и стимулирование исследований клиническими наблюдениями. В процессе перехода к точной медицине изучение геномики имеет основополагающее значение. Персонализированная медицина предоставляет возможность, используя геномику, подобрать уникальное лечение, основанное на состоянии здоровья и потребностях конкретного пациента [8, 9].

Доказательная медицина стирает грань между лечением свершившегося ишемического инсульта и его сверхранней вторичной профилактикой. И хотя в рамках парадигмы персонализированной медицины индивидуально подобранное долговременное лечение с учетом резистентности к тому или иному лекарственному средству является альтернативой строгому следованию протоколам рекомендаций, необходимо понимать, что несоблюдение принципов доказательной медицины существенно снижает эффективность стратегий профилактики инсульта. Задача современного здравоохранения состоит не только в повышении комплаентности пациентов к терапии, но и в продвижении стратегий, направленных на уменьшение разрыва между клинической практикой и доказательной медициной [10, 11].

Цель исследования – оценить эффективность 5П-модели для предикции острой церебральной ишемии у женщин в Дагестане.

Материалы и методы

В 2018 году в проспективное исследование вошли 35 человек путем случайной выборки из числа женщин, постоянно проживающих на территории Дагестана. Средний возраст составил $66,46 \pm 10,90$ года (табл. 1).

Каждая участница исследования была индивидуально опрошена и осмотрена общеклинически, неврологически, в дополнительное обследование вошли: общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением липидного спектра и уровня гомоцистеина сыворотки крови; коагулологическое исследование крови; молекулярно-генетическое

Таблица 1
Национальный состав группы исследования

Национальность	Количество, n = 35
Русские	14 (40,0%)
Кумычки	9 (25,8%)
Лезгинки	6 (17%)
Даргинки	2 (5,7%)
Азербайджанки	2 (5,7%)
Аварки	1 (2,9%)
Лачки	1 (2,9%)

Таблица 2
Фоновые состояния у участниц исследования

Показатель	Значение (n, %)
Артериальная гипертензия	28 (80%)
Гиперхолестеринемия	13 (37,14%)
Ожирение*	10 (28,57%)
Фибрилляция предсердий (ФП)	4 (11,43%)
Сахарный диабет II типа	2 (5,71%)

Примечание: * – ИМТ >30 кг/м².

исследование по 11 мутациям в генах-кандидатах, значимых для развития ишемического инсульта; электрокардиография; нейровизуализация для исключения эпизодов острой церебральной ишемии в анамнезе. Статистический анализ проводили в программе SPSS Statistics 23.0 (IBM).

Результаты и их обсуждение

Среди фоновых состояний были обнаружены: артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия, ожирение, фибрилляция предсердий (табл. 2). Они входят в число наиболее распространенных сопутствующих заболеваний и фоновых состояний у пациентов с острыми церебральными ишемическими инсультами в Дагестане [12].

Патологические аллели по 11 мутациям в генах-кандидатах для развития ишемического инсульта встречались с различной частотой – от 8,6 до 94,7% (табл. 3).

Из показателей коагулологического и биохимического исследований крови за рамки референсных значений выхо-

Таблица 4
Результаты лабораторных исследований

Показатель	Среднее значение
АЧТВ, абсолютное значение	28,20 [26,50; 29,60]
АЧТВ отношение	0,99 [0,93; 1,04]
Фибриноген А	3,30 [2,90; 3,80]
Протромбин по Квику	108,20 [101,20; 116,20]
МНО	0,93 [0,91; 0,99]
Тромбиновое время	17,60 [17,10; 17,80]
Антитромбин III	105,00 [98,00; 111,00]
Холестерин общий	5,70 [5,10; 6,70]
Холестерин ЛПВП	1,30 [1,30; 1,40]
Холестерин ЛПНП	3,70 [3,10; 4,60]
Триглицериды	1,30 [1,00; 1,60]
Коэффициент атерогенности	3,40 [2,50; 4,30]
Гомоцистеин	13,60 [11,40; 18,00]

дили липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) у 10 (28,6%) пациенток (с уровнем от 4,3 до 7,0; среднее значение – 5,2), гомоцистеин сыворотки крови – у 21 (60%) пациентки (с уровнем от 12,5 до 27,6; среднее значение – 17,6) (табл. 4).

В результате проведенного нами ретроспективного анализа 75 случаев острой церебральной ишемии у женщин в Дагестане установлено, что между женщинами, перенесшими ишемический инсульт, и без инсульта в анамнезе существуют статистически значимые различия по полиморфизмам генов *F710976 G>A* и *ITGB3 176 T>C*.

Гомозиготные патологические полиморфизмы гена *F7* встречались у представительниц кумыкской, аварской и лезгинской национальностей, а гена *ITGB3* – у кумычек и русских. Кроме того, экспериментально было обнаружено, что пациентки с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе имеют статистически значимый более высокий уровень гомоцистеина, а также более высокие значения ЛПНП ($p < 0,05$).

В соответствии с моделью логистической регрессии наибольший вклад в развитие нарушения мозгового кровообращения вносит гипергомоцистеинемия. Этот тренд входил в концепцию профилактики у наблюдаемых нами женщин.

Таблица 3
Частота встречаемости аллельных вариантов полиморфизмов генов

Ген	Частота встречаемости различных аллельных вариантов (n, %)			Частота встречаемости патологических аллелей в гомо- и гетерозиготном вариантах (суммарно) (n, %)
	Норма	Гетерозигота	Гомозигота	
<i>F220210 G>A</i>	32 (91,4%)	3 (8,6%)	0 (0,0%)	3 (8,6%)
<i>F51691 G>A</i>	30 (85,7%)	5 (14,3%)	0 (0,0%)	5 (14,3%)
<i>F710976 G>A</i>	21 (61,0%)	12 (34,3%)	2 (5,7%)	14 (40,0%)
<i>FGB-455 G>A</i>	21 (61,0%)	13 (37,1%)	1 (2,9%)	14 (40,0%)
<i>GP1BA 145 C>T</i>	23 (65,7%)	11 (31,4%)	1 (2,9%)	12 (34,3%)
<i>ITGA2807 C>T</i>	14 (40,0%)	18 (51,4%)	3 (8,6%)	21 (61,0%)
<i>ITGB3 176T>C</i>	31 (88,6%)	4 (11,4%)	0 (0,0%)	4 (11,4%)
<i>MTHFR 677 C>T</i>	19 (54,3%)	16 (45,7%)	0 (0,0%)	16 (45,7%)
<i>MTR2756 A>G</i>	3 (8,6%)	19 (54,3%)	13 (37,1%)	32 (91,4%)
<i>MTRR 66A>G</i>	23 (65,7%)	10 (28,6%)	2 (5,7%)	12 (34,3%)
<i>PAI-675 5G/4G</i>	2 (5,7%)	26 (74,3%)	7 (20,0%)	33 (94,7%)

Группы препаратов	Значение (n, %)
Антигипертензивные препараты (1-, 2-, 3-компонентная терапия)	28 (80%)
Гипогликемические препараты	2 (5,71%)
Гиполипидемические препараты	13 (37,14%)
НОАК	4 (11,43%)

Предполагая, что гомоцистеин и показатели гемостаза могут быть использованы в качестве предикторов для построения бинарных логистических моделей наличия патологических аллелей генов предрасположенности к тромбофилии, методом логистической регрессии нами было получено две модели – для предикции наличия аллеля Gln гена *F7* и аллеля Pro гена *ITGA2*.

Нами выявлен статистически значимый более высокий уровень фибриногена у пациенток с вариантом Arg353Arg гена *F7* по сравнению с пациентками с вариантом Gln353Gln данного гена ($p < 0,05$), а также статистически значимый более высокий уровень фибриногена у пациенток с вариантом CC гена *ITGA2* по сравнению с пациентками с вариантом CT и TT данного гена ($p < 0,05$).

Каждой участнице были разъяснены результаты проведенного первоначально одномоментного обследования, даны рекомендации по модификации образа жизни, назначена соответствующая диета, в сотрудничестве с кардиологом, эндокринологом и терапевтом подобрана необходимая терапия (табл. 5).

С целью модификации образа жизни пациенткам были разъяснены необходимость расширения физической активности, аэробных нагрузок, ишемического прекодиционирования, контроля уровня артериального давления, гликемии и даны соответствующие рекомендации, в том числе в области диетических ограничений употребления поваренной соли, животных жиров, быстрых углеводов и продуктов, богатых метионином.

Анализ адекватности проводимых мероприятий проводится не реже раза в квартал, при необходимости пересматривается проводимая медикаментозная терапия. В процессе динамического наблюдения за 4 года у наблюдаемой группы не отмечалось эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения, даже несмотря на пандемию COVID-19. Все исследуемые находятся в удовлетворительном состоянии.

Заключение

5П-модель демонстрирует эффективность для предупреждения острой церебральной ишемии, а проведенное исследование является позитивным опытом ее применения у женщин в Дагестане.

Целостный трансляционный подход к медицине, включающий «омические» дисциплины – геномику, нутригеномику, метаболомику, протеомику и т. п. в перспективе позволит учесть индивидуальное состояние здоровья, генетические, экологические, профессиональные и социальные факторы, а также составить модель стратификации профилей риска развития заболеваний для различных групп

населения для установления индивидуальной предрасположенности к заболеваниям и предсказать эффективность терапии в случае их возникновения. Путем объединения всех взаимодействующих факторов и компонентов, влияющих на здоровье человека (геномы, эпигеномы, протеомы, микробиомы, метаболомы, фармакомы, транскриптомы, когнитивно-аффективные поведенческие модели), станет возможным достижение идеального соответствия концепции 5П-медицины.

Список литературы / References

- Hood L, Friend S.H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011; 8 (3): 184–187. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.227.
- Pravettoni G., Gorini A. A P5 cancer medicine approach: why personalized medicine cannot ignore psychology. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2011; 17 (4): 594–596. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2011.01709.x.
- Blöbel B., Oemig F., Ruotsalainen P., Lopez D. M. Transformation of Health and Social Care Systems-An Interdisciplinary Approach Toward a Foundational Architecture. *Frontiers in Medicine*. 2022 URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.802487/full>. DOI: 10.3389/fmed.2022.802487.
- Kim J., Thrift A.G., Nelson M.R. et al. Personalized medicine and stroke prevention: where are we? *Vascular Health and Risk Management*. 2015; 11: 601–611. DOI: 10.2147/VHRM.S77571.
- Lin Y., Li Y.S., Xu Q. et al. The impact of stroke clinic on improving the compliance with the guidelines for secondary prevention of ischemic stroke. *Chinese Journal of Internal Medicine*. 2007; 46 (9): 736–739.
- Kuneman M., Branda M.E., Noseworthy P.A. et al. Shared decision making for stroke prevention in atrial fibrillation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017; 18 (11): 1–9. DOI: 10.1186/s13063-017-2178-y.
- Kuneman M., Branda M.E., Hargraves I.G. et al. Assessment of shared decision-making for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180 (9): 1215–1224. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2908.
- Zugasti M. A. Aplicabilidad de la innovación en la nutrición clínica. *Nutrición Hospitalaria*. 2021; 38 (1): 34–40. DOI: 10.20960/nh.03559.
- Beffs J., Gonzalez J. Personalised nutrition: what makes you so special? *Nutrition Bulletin*. 2016; 41: 353–359. DOI: 10.1111/nbu.12238.
- Ma R.H., Wang Y.J., Wang C.X. et al. A survey on cerebral infarction/transient ischemic attack inpatients compliance with secondary stroke prevention and follow-up 90 days. *Chinese journal of preventive medicine*. 2008; 88 (37): 2618–2622.
- Танашян М. М., Кузнецова П. И., Раскуражев А. А. Расширение возможностей антиромботической терапии цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020; 4: 123–128. DOI: 10.17116/jnevro2020120041123. Tanashyan M. M., Kuznetsova P. I., Raskurazhev A. A. Expanding the possibilities of antithrombotic therapy of cerebrovascular pathology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova (S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)*. 2020; 4: 123–128. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2020120041123.
- Манышева К. Б., Абусуева Б. А., Алиева А. Д., Исмаил-Заде Э. Н. Клинико-эпидемиологические характеристики ишемического инсульта в Республике Дагестан. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 3 (2): 20–24. DOI: 10.17116/jnevro20181183220-24. Manyшева K. B., Abusueva B. A., Alieva A. D., Ismail-Zade E. N. Clinical/epidemiological characteristics of ischemic stroke in Dagestan. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova (S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)*. 2018; 3 (2): 20–24. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20181183220-24.

Статья поступила / Received 27.04.22

Получена после рецензирования / Revised 29.04.22

Принята к публикации / Accepted 02.05.22

Сведения об авторе

Манышева Ксения Борисовна, ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии. ORCID: 0000-0002-1946-0424

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Для переписки: Манышева Ксения Борисовна. E-mail: manyshvavk@gmail.com

Для цитирования: Манышева К. Б. Концепция 5П-медицины для предупреждения острой церебральной ишемии у женщин. *Медицинский алфавит*. 2022; (10): 36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-36-39>.

About author

Manyшева Ksenia B., assistant at Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-1946-0424

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

For correspondence: Manyшева Ksenia B. E-mail: manyshvavk@gmail.com

For citation: Manyшева K. B. Concept of 5P-medicine for prevention of acute cerebral ischemia in women. *Medical alphabet*. 2022; (10):36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-36-39>.

«Отолитовое» головокружение

М. В. Замерград^{1,2}, С. С. Масуева^{1,2}, А. Л. Гусева³, С. П. Грачев^{2,4}

¹Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴Кафедра кардиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Периферический отдел вестибулярной системы состоит из двух частей: полукружных каналов и преддверия лабиринта. Вестибулярные расстройства в большинстве случаев ассоциируются с развитием головокружения – ощущения мнимого вращения или движения окружающих предметов или самого большого в пространстве, или осциллопии при движении. Однако вестибулярное головокружение обусловлено повреждением лишь части вестибулярной системы – ампулярных рецепторов полукружных каналов и их связей с вестибулярными ядрами ствола мозга и другими отделами центральной нервной системы. Повреждение отолитовой системы, расположенной в преддверии лабиринта, намного менее изучено, проявления его малоизвестны, а последствия едва ли предсказуемы. Развитие в последние годы инструментальных методов исследования привело к появлению возможностей избирательного анализа состояния различных компонентов вестибулярной системы, в том числе отолитовых рецепторов. В результате оказалось, что отолитовые расстройства нередко встречаются при самых распространенных заболеваниях вестибулярной системы, таких как болезнь Меньера, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение и вестибулярный нейронит. Вклад отолитовых нарушений в клиническую картину этих заболеваний, а также их влияние на прогноз нуждаются в дальнейших исследованиях. Кроме того, отолитовые расстройства могут возникать и изолированно, вне клинической картины известных вестибулярных заболеваний, приводя к неспецифическим ощущениям неустойчивости, покачивания или проваливания, но без классического вестибулярного головокружения. Обсуждаются возможные механизмы развития изолированных отолитовых расстройств, а также возможные диагностические критерии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: отолитовые расстройства, эллиптический мешочек, сферический мешочек, головокружение, исследование отолитовой функции, субъективная зрительная вертикаль, вестибулярные вызванные миогенные потенциалы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

'Otolithic' dizziness

M. V. Zamergad^{1,2}, S. S. Masueva^{1,2}, A. L. Guseva³, S. P. Grachev^{2,4}

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. I. V. Davydovsky, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

SUMMARY

Labyrinth of the inner ear consists of two parts: semicircular canals and vestibulum. Vestibular disorders predominantly associated with vertigo – the feeling of moving of the surrounding objects and oscillopsia. However, vertigo is a result of the damage of ampullar receptors in semicircular canals and their connections with vestibular nuclei in brainstem. At the same time the dysfunction of otoliths system is much more mysterious and unpredictable. Elaboration of new methods of objective assessment of vestibular system provides a wonderful opportunity of the analysis of different components of the peripheral vestibular system including saccular and utricular parts. As a result of such analysis, it was demonstrated that otolith dysfunction is a common consequence of the most frequent vestibular disorders like Meniere's disease, benign paroxysmal positional vertigo and vestibular neuritis. It is not clear yet what is the clinical presentation of otolith dysfunction and how otolith dysfunction influence the prognosis of common vestibular disorders. It is unknown whether isolated otolith dysfunction exists, for example in patients with unspecific disequilibrium or dizziness.

KEY WORDS: otolith dysfunction, utriculus, sacculus, vertigo, dizziness, subjective visual vertical, vestibular evoked myogenic potentials.

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

Классические проявления периферической вестибулярной дисфункции – вращательное головокружение и нистагм – обусловлены повреждением ампулярных рецепторов полукружных каналов лабиринта внутреннего уха и их связей с вестибулярными ядрами. Между тем, помимо ампулярных, лабиринт содержит и отолитовые рецепторы. Если ампулярные рецепторы полукруж-

ных каналов воспринимают информацию об угловых ускорениях, то адекватными раздражителями для отолитового аппарата служат гравитационные и линейные ускорения [1, 2]. Большинство заболеваний лабиринта и вестибулярной части преддверно-улиткового нерва не повреждают ампулярные рецепторы и их связи избирательно, а распространяются и на преддверие лабиринта,

где и располагается отолитовый рецептор. При этом до настоящего времени малоизвестно, как отолитовые расстройства проявляются клинически, как они влияют на течение и прогноз заболевания и каким образом можно их корректировать.

Отолитовый аппарат занимает область пятен эллиптического и сферического мешочков, расположенных в преддверии лабиринта внутреннего уха. Пятно эллиптического мешочка лежит в горизонтальной плоскости в основании эллиптического мешочка параллельно основанию черепа. Пятно сферического мешочка расположено вертикально в медиальной стенке сферического мешочка. Отолитовый аппарат состоит из поддерживающих и чувствительных клеток, волоски которых погружены в отолитовую мембрану – желатинозную структуру, содержащую многочисленные кристаллы карбоната кальция, называемые отолитами (статолистами), которые плотно прилегают друг к другу в несколько слоев [3]. Согласно теории, сформулированной австрийским врачом Йозефом Брейером в конце XIX века и подтвержденной впоследствии многими учеными, при движениях головы и под воздействием линейных ускорений происходит изменение положения отолитов с тангенциальным смещением отолитовой мембраны, вызывающим сгибание волосков чувствительных клеток и раздражение последних [4].

Современные представления о клинических проявлениях отолитовой дисфункции сводятся лишь к отдельным наблюдениям. Например, при поздних стадиях болезни Меньера описаны кризы Тумаркина – эпизоды внезапных падений, предположительно, вызванные деформацией отолитовой мембраны в ответ на колебания давления эндолимфатической жидкости. При доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении иногда после успешно проведенного лечебного репозиционного маневра больных беспокоит небольшая неустойчивость, которую также, предположительно, связывают с отолитовой дисфункцией. Однако комплексного описания клинических проявлений отолитовых нарушений пока не существует, что в значительной степени было обусловлено недостатком методов объективной оценки состояния эллиптического и сферического мешочков.

Классические методы исследования отолитовой функции отличались сложностью и трудоемкостью, что делало их малоприменимыми в повседневной клинической практике. Среди таких методов – исследование противовращения глаз, отолитовая реакция по Воячку, исследование на качелях по Хиллову, исследование «отолитовой» походки по Миньковскому. В результате эти тесты использовались лишь в целях профотбора и трудовой экспертизы в космической и авиационной медицине [5, 6].

В последние годы с появлением новых инструментальных методов исследования возможности объективной оценки состояния отолитовой системы существенно расширились. Среди современных методов исследования отолитовой функции наибольшее распространение

получили тест на субъективную зрительную вертикаль и исследование вестибулярных вызванных миогенных потенциалов [7].

Тест на определение субъективной зрительной вертикали основан на способности человека в норме очень точно ощущать вертикаль даже при полном отсутствии зрительных ориентиров. Восприятие вертикали, по видимому, прежде всего обеспечивается рецепторами, воспринимающими гравитацию, то есть отолитовой системой. При повреждении части отолитовой системы, ответственной за восприятие гравитации, то есть преддверия лабиринта, вестибулярного нерва, в составе которого афферентные пути от преддверия лабиринта направляются в ЦНС, а также отолитовых путей в ЦНС, восприятие вертикали может быть нарушено, что приводит к отклонению воспринимаемого зрительного образа.

В классическом виде исследование субъективной зрительной вертикали выполняется с использованием специального полусферического купола диаметром 60 см, закрывающего боковые поля зрения пациента. Для исключения зрительного контроля в пространственной ориентации внутренняя поверхность купола покрыта рисунком в виде беспорядочно разбросанных цветных точек, а сам купол можно вращать вокруг линии взора исследуемого. Пациент сидит, опираясь подбородком на фиксированную подставку, и смотрит на расположенную напротив него линию внутри купола. Исследователь случайным образом поворачивает купол, в результате чего линия смещается во фронтальной плоскости. Пациенту предлагается вернуть ее в вертикальное положение с помощью джойстика. Полученная разница между вертикалью, выстроенной пациентом, и истинной вертикалью регистрируется компьютером, и высчитывается среднее значение после 10 повторов. Отклонение от истинной вертикали в среднем до двух считается нормой [8].

Среди других способов оценить точность восприятия вертикали – исследование при помощи светового луча, который необходимо расположить вертикально в совершенно темной комнате, а также «тест ведра», при котором пациенту необходимо расположить вертикально линию, нарисованную на дне обычного ведра [8–11].

Считается, что тест на субъективную зрительную вертикаль в оценке отолитовой функции чувствителен преимущественно к дисфункции эллиптического, а не сферического, мешочка [12]. При этом, как правило, отмечается ипсилатеральное поражение отклонение субъективной зрительной вертикали [8]. При поражении центральных отделов вестибулярной системы нарушения восприятия вертикали зависят от уровня повреждения ЦНС. К примеру, при вовлечении дорсальной части понто-медуллярной области ствола мозга отклонение субъективной вертикали будет ипсилатеральным, тогда как при поражении понто-мезенцефальной области – контралатеральным (перекрест гравипептивных путей происходит на границе между вестибулярными ядрами и ядром отводящего нерва) [13, 14].

Вестибулярные вызванные миогенные потенциалы представляют собой коротколатентные мышечные ответы, регистрируемые с цервикальных и экстраокулярных мышц с помощью накожных электродов и возникающие при стимуляции отолитовых органов механическим раздражителем (громкий звук или вибрационное воздействие) [15].

ВВМП можно зарегистрировать с ипсилатеральной грудино-ключично-сосцевидной мышцы и с контралатеральных экстраокулярных мышц, преимущественно с нижней косой мышцы глаза. [16, 17]. Соответственно, выделяют цервикальные и окулярные ВВМП. Хотя оба этих теста оценивают состояние отолитового аппарата, цервикальные ВВМП, по-видимому, отражают преимущественно функцию сферического мешочка, а окулярные – эллиптического [18, 19].

При регистрации ВВМП оцениваются такие параметры, как пороги возникновения ответа (снижение может указывать на наличие перилимфатической фистулы), латентность ответа (удлиняется при нарушении функции проводящих путей) и асимметрия амплитуды ответа (клиническое значение имеет асимметрия более 30%) [20, 21]. Возраст и состояние мышц пациента могут оказывать влияние на результаты исследования, поэтому эти факторы необходимо учитывать при оценке ВВМП [22].

Таким образом, современные методы оценки отолитовой функции существенно упростили задачу выявления отолитовых нарушений. При этом тест исследования субъективной зрительной вертикали и окулярные ВВМП преимущественно оценивают состояние эллиптического мешочка и его связей, тогда как цервикальные ВВМП – сферического мешочка и его связей. Следует отметить, что эти методы исследования нельзя считать исключительно специфичными в отношении отолитовых расстройств. Чтобы говорить об изолированной отолитовой дисфункции необходимо одновременно исключить и нарушения со стороны полукружных каналов лабиринта внутреннего уха при помощи классических методов исследования – калорической пробы, видеоимпульсного и вращательного теста.

С клинической точки зрения, отолитовые нарушения можно разделить на две группы: изолированные и возникающие вместе с дисфункцией других отделов вестибулярной системы. Вторые, вероятно, встречаются часто и сопровождают многие заболевания, затрагивающие периферический или центральный отдел вестибулярной системы. Так, по некоторым данным, у 83 % больных с вестибулярным нейронитом, у 55 % пациентов с болезнью Меньера и у 71 % пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) имеются отклонения субъективной зрительной вертикали, свидетельствующие о дисфункции эллиптического мешочка [10]. Причем после коррекции вестибулярных нарушений (например, при помощи репозиционного маневра у пациентов с ДППГ) отолитовые нарушения могут регрессировать [23].

Исследования отолитовой функции методом регистрации ВВМП также подтверждают сопутствующее развитие

отолитовых нарушений при некоторых заболеваниях, главным образом затрагивающих полукружные каналы. Так, изменения окулярных ВВМП на пораженной стороне регистрировались у всех пациентов с ДППГ в острый период заболевания и исчезали после успешно проведенной репозиционной процедуры [20].

При вестибулярном нейроните отолитовые нарушения регистрировались у 2/3 пациентов [24]. Причем дисфункция эллиптического мешочка при этом заболевании встречалась чаще, чем сферического (58 и 32 % соответственно), что объясняется преимущественным повреждением при вестибулярном нейроните именно верхней ветви вестибулярного нерва, иннервирующей помимо горизонтального и переднего полукружного канала, эллиптический мешочек.

При шванноме преддверно-улиткового нерва отолитовые расстройства также регистрируются в большинстве случаев. Так, по данным исследования А. Tarnutzer с соавт., дисфункция эллиптического мешочка регистрировалась в 76 % случаев, а сферического – в 56 % случаев [24]. По данным еще одного исследования, отолитовые нарушения при преддверно-улитковой шванноме отмечались у 63 % пациентов [25]. Причем чем больше размеры опухоли, тем чаще регистрируются отолитовые расстройства и тем выраженнее они становятся.

При болезни Меньера отолитовые расстройства встречаются в среднем у 30–50 % пациентов. По некоторым данным, преобладают признаки дисфункции сферического мешочка [26, 27], по другим – сферический и эллиптический мешочек повреждаются в равной степени [24]. Повреждение отолитового органа уже на ранних стадиях болезни Меньера связывают с развитием эндолимфатического гидропса, напрямую повреждающего структуры преддверия лабиринта. Клиническим проявлением дисфункции отолитовой системы на поздних стадиях болезни Меньера считают кризы Тумаркина («отолитовые дроп-атаки»).

Таким образом, отолитовые расстройства часто встречаются при наиболее распространенных периферических вестибулярных расстройствах. Остается неясным, какие симптомы, свойственные, например, болезни Меньера, ДППГ или вестибулярному нейрониту, обусловлены именно отолитовой дисфункцией. Можно предположить, что сопутствующие отолитовые расстройства вызывают более выраженную неустойчивость, сопровождаются более заметными вегетативными расстройствами или, например, сказываются на сроках вестибулярной компенсации. Однако для подтверждения этих предположений необходимы дальнейшие исследования и клинико-инструментальные сопоставления.

Особый интерес представляет возможность развития изолированных отолитовых расстройств вне известных вестибулярных заболеваний. Описаны случаи, когда пациенты испытывают ощущение неустойчивости и страдают от расстройств равновесия, не имея при этом никаких отклонений при самом тщательном инструментальном исследовании, за исключением признаков отолитовой дисфункции, выявленной методами

ВВМП и оценки субъективной зрительной вертикали [29, 30]. Поскольку главная функция отолитовой системы – восприятие гравитации и линейных ускорений в вертикальной и горизонтальной плоскостях, можно предположить, что обособленные отолитовые расстройства приведут к ощущению неустойчивости, проваливания, отклонению в ту или иную сторону, а также к внезапным падениям без потери сознания (дроп-атакам). Маловероятно, что следствием отолитовых расстройств окажется вращательное головокружение, типичное для дисфункции ампулярных рецепторов полукружных каналов. Клинические симптомы изолированной отолитовой дисфункции таким образом могут напоминать проявления персистирующего постурального перцептивного головокружения, что еще больше осложнит их выявление [31]. То есть для диагностики отолитовых расстройств одной клинической картины, очевидно, недостаточно. Во всех случаях необходимо инструментальное подтверждение отолитовых нарушений при помощи ВВМП и исследования субъективной зрительной вертикали.

Патофизиологический механизм развития изолированных отолитовых нарушений остается настолько же неясным, насколько и их распространенность. Обсуждается несколько гипотез. Первая и, возможно, самая вероятная, сводится к изолированному, возможно, вирусному, повреждению тех участков вестибулярного нерва, в которых находятся проводники отолитовых сигналов от эллиптического и сферического мешочков. Частичное, избирательное, повреждение вестибулярного нерва давно описано при вестибулярном нейроните – одном из самых часто встречающихся вестибулярных заболеваний. При вестибулярном нейроните в большинстве случаев поражается исключительно верхняя ветвь вестибулярного нерва, реже – верхняя и нижняя ветви поражаются одновременно, еще реже – только нижняя ветвь [24, 32]. На этом основании полагают, что и более избирательное повреждение вестибулярной системы, с заинтересованностью только отолитовых путей, также возможно [33]. Другое предположение сводится к развитию эндолимфатического гидропса в области преддверия лабиринта, без распространения его на другие участки лабиринта [34]. Более того, полагают, что полукружные каналы более устойчивы к повреждающему воздействию гидропса, чем преддверие лабиринта; причем наиболее уязвимой структурой оказывается сферический мешочек, так как анатомически располагается ближе к улитковому ходу [35]. Наконец, третья гипотеза – ишемическая. В эксперименте была продемонстрирована избирательная дегенерация отолитовой мембраны при окклюзии передней вестибулярной артерии [36].

Постепенно накапливающийся объем данных об избирательном поражении отолитовой системы привел к тому, что были предложены диагностические критерии изолированной отолитовой дисфункции (см. *табл.*) [37, 38].

Таким образом, возможности исследования вестибулярной системы значительно расширились в течение

- A. Инструментальные признаки отолитовой дисфункции при сохранной функции полукружных каналов
- Отолитовая дисфункция, подтвержденная результатами цервикальных и/или окулярных ВВМП
 - Сохранность функции полукружных каналов, подтвержденная результатами калорической пробы и видеоимпульсного теста с исследованием как горизонтальных, так и вертикальных каналов
- B. Характерные клинические симптомы отолитовой дисфункции
- Невращательное головокружение в виде ощущения покачивания или проваливания
- B. Отсутствие признаков другого заболевания, способного объяснить головокружение

последних лет. Современные методы диагностики позволяют избирательно оценивать функциональное состояние всех десяти рецепторов, имеющих отношение к вестибулярной системе: по три ампулярных и по два отолитовых рецептора с каждой стороны. Все это помогает не только выявлять вестибулярные расстройства, но и уточнять патофизиологию различных заболеваний периферической и центральной вестибулярной системы, а может быть, и находить новые заболевания, что со временем поможет разработать более эффективные терапевтические приемы.

Список литературы / References

1. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу. Под ред. Бера М., Фротшера М. Перевод с англ. под ред. Левина О. С. М.: Практическая медицина; 2015: 211–234.
Vestibulocochlear Nerve (CN VIII). In: Baehr M., Frotscher M., eds. *Duus' Topical Diagnosis in Neurology*. Stuttgart, NY: Thieme; 2012: 175–194.
2. Бразис П. У., Мэсдю Д. К., Биллер Х. Топическая диагностика в клинической неврологии. Перевод с англ. под общ. ред. Левина О. С. М.: Медпресс-информ; 2014: 389–412.
Cranial Nerve VIII (The Vestibulocochlear Nerve). In: Brazis P. W., Masdeu J. C., Biller J. *Localization in Clinical Neurology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
3. Lindeman H. H. Anatomy of the Otolith Organs. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. 1973; 20: 405–433. <https://doi.org/10.1159/000393113>
4. Wiest G., Baloh R. W. The Pioneering Work of Josef Breuer on the Vestibular System. *Archives of Neurology*. 2002; 59 (10): 1647. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.10.1647>
5. Волюкова Л. М., Осипов Л. В., Павлов А. И. Оценка статокINETической устойчивости студентов – будущих пилотов гражданской авиации. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2016; 11 (1): 300–302.
Volkova L. M., Osipov L. V., Pavlov A. I. Evaluation of the statokinetic stability of students – future pilots of civil aviation. *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them*. 2016; 11 (1): 300–302. (In Russ.)
6. Соколов Ю. А., Пантюхов А. П., Коршук М. В. Вестибулометрия в практике врачебно-лётной экспертизы: учебно-методическое пособие. Минск БГМУ; 2014. 60 с.
Sokolov Yu. A., Pantiukhov A. P., Korshuk M. V. *Vestibulometry in the practice of medical flight examination: Teaching aid*. Minsk BGMU; 2014. 60 (In Russ.)
7. Kingma H. Function tests of the otolith or statolith system. *Current Opinion in Neurology*. 2006; 19 (1): 21–25. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000199021.48538.d9>
8. Zwergal A., Reffinger N., Frenzel C., Dieterich M., Brandt T., Strupp M. A bucket of static vestibular function. *Neurology*. 2009; 72 (19): 1689–1692. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a55ecf>
9. De Pauw J., De Hertogh W., Mercelis R., Saeys W., Hallemans A., Michiels S., Truijzen S., Cras P. Is perception of visual verticality intact in patients with idiopathic cervical dystonia? *Acta Neurologica Belgica*. 2017; 118 (1): 77–84. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0853-0>
10. Chetana N., Jayesh R. Subjective Visual Vertical in Various Vestibular Disorders by Using a Simple Bucket Test. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2014; 67 (2): 180–184. <https://doi.org/10.1007/s12070-014-0760-0>
11. Michelson P. L., McCaslin D. L., Jacobson G. P., Petrak M., English L., Hatton K. Assessment of Subjective Visual Vertical (SVV) Using the "Bucket Test" and the Virtual SVV System. *American Journal of Audiology*. 2018; 1: 1–11. https://doi.org/10.1044/2018_aja-17-0019

12. Schönfeld U., Helling K., Clarke A. H. Evidence of unilateral isolated utricular hypofunction. *Acta Oto-Laryngologica*. 2010; 130 (6): 702–707. <https://doi.org/10.3109/00016480903397686>
13. Dieterich M., Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Annals of Neurology*. 1993; 33 (3): 292–299. <https://doi.org/10.1002/ana.410330311>
14. Zwergal A., Cnyrim C., Arbusow V., Glaser M., Fesl G., Brandt T., Strupp M. Unilateral INO is associated with ocular tilt reaction in pontomesencephalic lesions: INO plus. *Neurology*. 2008; 71 (8): 590–593. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000323814.72216.48>
15. Rosengren S. M., Colebatch J. G. The Contributions of Vestibular Evoked Myogenic Potentials and Acoustic Vestibular Stimulation to Our Understanding of the Vestibular System. *Frontiers in Neurology*. 2018; 9: 1–17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00481>
16. Colebatch J. G., Halmagyi G. M. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. 1992; 42 (8): 1635–1636. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1635>
17. Rosengren S. M., McAngus Todd N. P., Colebatch J. G. Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. *Clinical Neurophysiology*. 2005; 116 (8): 1938–1948. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.019>
18. Murofushi T. Clinical application of vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *Auris Nasus Larynx*. 2016; 43 (4): 367–376. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.12.006>
19. Govender S., Dennis D. L., Colebatch J. G. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) evoked by air- and bone-conducted stimuli in vestibular neuritis. *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126 (10): 2004–2013. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.029>
20. Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Гусева А.А., Чугунова М.А., Манаенкова Е.А. Вестибулярные миогенные вызванные потенциалы в оценке отолитовой функции у пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 4: 5–8. Kunel'skaya N.L., Baybakova E.V., Guseva A.A., Chugunova M.A., Manaenkova E.A. The importance of vestibular evoked myogenic potentials for the assessment of the otolith function in the patients presenting with benign paroxysmal positional vertigo. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017; 4: 5–8. [In Russ.] <http://doi.org/10.17116/otorino20178245-8>
21. Isaradisaiikul S., Navacharoen N., Hanprasertpong C., Kangsanarak J. Cervical Vestibular-Evoked Myogenic Potentials: Norms and Protocols. *International Journal of Otolaryngology*. 2012; 2012: 913515. <https://doi.org/10.1155/2012/913515>
22. Rosengren S. M., Govender S., Colebatch J. G. Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials produced by air- and bone-conducted stimuli: Comparative properties and effects of age. *Clinical Neurophysiology*. 2011; 122 (11): 2282–2289. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.001>
23. Ferreira M. M., Ganança M. M., Caovilla H. H. Subjective visual vertical after treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017 Nov-Dec; 83 (6): 659–664. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.08.014. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27746123.
24. Tarnutzer A. A., Bockisch C. J., Buffone E., Weber K. P. Vestibular mapping in patients with unilateral peripheral-vestibular deficits. *Neurology*. 2020 Dec 1; 95 (22): e2988–e3001. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010812. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32913014.
25. Kinoshita M., Iwasaki S., Fujimoto C., Inoue A., Egami N., Chihara Y., Ushio M., Yamasoba T. Ocular vestibular evoked myogenic potentials in response to air-conducted sound and bone-conducted vibration in vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*. 2013 Sep; 34 (7): 1342–8. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31828d6539. PMID: 23945552.
26. Chen L., Xu H., Wang W. Q., Zhang Q. Q., Lv Q. Y., Song X. C. Evaluation of the otolith function using c/o VEMPs in patients with Ménière's disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Jun 21; 45 (1): 39. DOI: 10.1186/s40463-016-0152-4. PMID: 27329136; PMCID: PMC4915077.
27. Okumura T., Imai T., Takimoto Y., Takeda N., Kitahara T., Uno A., Kamakura T., Osaki Y., Watanabe Y., Inohara H. Assessment of endolymphatic hydrops and otolith function in patients with Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar; 274 (3): 1413–1421. DOI: 10.1007/s00405-016-4418-2. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27942898.
28. Lopez-Escamez J. A., Carey J., Chung W. H., Goebel J. A., Magnusson M., Mandalá M., Newman-Toker D. E., Strupp M., Suzuki M., Trabalzini F., Bisdorff A. Criterios diagnósticos de enfermedad de Menière. Documento de consenso de la Bárány Society, la Japan Society for Equilibrium Research, la European Academy of Otolology and Neurology (EAONO), la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) y la Korean Balance Society [Diagnostic criteria for Menière's disease. Consensus document of the Bárány Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolology and Neurology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society]. *Acta Otorinolaringol Esp*. 2016 Jan-Feb; 67 (1): 1–7. Spanish. DOI: 10.1016/j.otori.2015.05.005. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26277738.
29. Fujimoto C., Suzuki S., Kinoshita M., Egami N., Sugawara K., Iwasaki S. Clinical features of otolith organ-specific vestibular dysfunction. *Clin Neurophysiol*. 2018 Jan; 129 (1): 238–245. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.11.006. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29207275.
30. Curthoys I. S., Manzari L. Otolithic disease: clinical features and the role of vestibular evoked myogenic potentials. *Semin Neurol*. 2013 Jul; 33 (3): 231–7. DOI: 10.1055/s-0033-1354595. Epub 2013 Sep 21. PMID: 24057826.
31. Staab J. P., Eckhardt-Henn A., Horii A., Jacob R., Strupp M., Brandt T., Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017; 27 (4): 191–208. DOI: 10.3233/VES-170622. PMID: 29036855.
32. Lin C. M., Young Y. H. Identifying the affected branches of vestibular nerve in vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol*. 2011 Sep; 131 (9): 921–8. DOI: 10.3109/00016489.2011.573504. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21526905.
33. Clendaniel RA. On 'The influence of otolith dysfunction...'. Murray et al. *Phys Ther*. 2007; 87: 143–152. *Phys Ther*. 2007 Apr; 87 (4): 476–7; author reply 477. DOI: 10.2522/ptj.2007.87.4.476. PMID: 17400956.
34. Okuno T., Sando I. Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987 Jul-Aug; 96 (4): 438–45. DOI: 10.1177/000348948709600418. PMID: 3619290.
35. Pender D. J. Membrane Stress in the Human Labyrinth and Meniere Disease: A Model Analysis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Oct; 19 (4): 336–42. DOI: 10.1055/s-0035-1549157. Epub 2015 Apr 7. PMID: 26491481; PMCID: PMC4593924.
36. Schuknecht H. F. Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol*. 1969 Dec; 90 (6): 765–78. DOI: 10.1001/archotol.1969.00770030767020. PMID: 5353084.
37. Park H. G., Lee J. H., Oh S. H., Park M. K., Suh M. W. Proposal on the Diagnostic Criteria of Definite Isolated Otolith Dysfunction. *J Audiol Otol*. 2019 Apr; 23 (2): 103–111. DOI: 10.7874/jao.2018.00374. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30562878; PMCID: PMC6468282.
38. Suh M. W., Murofushi T. Response: Proposed Diagnostic Criteria for Definite Isolated Otolith Dysfunction. *J Audiol Otol*. 2021 Jan; 25 (1): 61–63. DOI: 10.7874/jao.2020.00661. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33327704; PMCID: PMC7835435.

Статья поступила / Received 16.05.22
 Получена после рецензирования / Revised 18.05.22
 Принята к публикации / Accepted 20.05.22

Сведения об авторах

Замерград Максим Валерьевич^{1,2}, д.м.н., проф. кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии¹. ORCID: 0000-0002-0193-2243
Масуева Седда Салаховна, аспирант кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии¹, врач-невролог². ORCID: 0000-0003-2643-2699
Гусева Александра Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии лечебного факультета³. ORCID: 0000-0002-7988-4229
Грачев Сергей Петрович, д.м.н., проф. кафедры кардиологии⁴. ORCID: 0000-0003-1539-4068

¹Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения Москвы»
³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
⁴Кафедра кардиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Седда Салаховна Масуева, E-mail: masuevas@mail.ru

About authors

Zamergrad Maxim V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology with a course of reflexology and manual therapy¹. ORCID: 0000-0002-0193-2243
Masueva Seda S., postgraduate student of Dept of Neurology with a course of reflexology and manual therapy¹, neurologist². ORCID: 0000-0003-2643-2699
Guseva Aleksandra L., PhD Med, associate professor at Dept of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine³. ORCID: 0000-0002-7988-4229
Grachev Sergey P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Cardiology⁴. ORCID: 0000-0003-1539-4068

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia
²City Clinical Hospital n.a. I. V. Davydovsky, Moscow, Russia
³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Corresponding author: Seda Salakhovna M., E-mail: masuevas@mail.ru

Для цитирования: Замерград М.В., Масуева С.С., Гусева А.А., Грачев С.П. «Отолитовое» головокружение. *Медицинский алфавит*. 2022; (10): 40–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-40-44>.

For citation: Zamergrad M. V., Masueva S. S., Guseva A. A., Grachev S. P. 'Otolithic' dizziness. *Medical alphabet*. 2022; (10):40–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-40-44>.



Редкое сочетание причин ишемического инсульта у пациентки молодого возраста (клиническое наблюдение)

А. В. Кокухин¹, И. А. Лебедев², О. А. Дубровина¹, А. В. Тяпкин², Т. Э. Вербак²

¹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

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

РЕЗЮМЕ

В представленном клиническом наблюдении у пациентки молодого возраста на фоне тромбофилии, бактериального эндокардита и механического сдавления подвздошных сосудов миомой матки больших размеров наблюдалось возникновение рецидивирующего ишемического инсульта. В статье рассматриваются диагностические трудности верификации этих патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: криптогенный ишемический инсульт, инфаркт мозга, церебральный инфаркт, тромбофилия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



А. В. Кокухин



И. А. Лебедев



О. А. Дубровина



А. В. Тяпкин



Т. Э. Вербак

Rare combination of causes of ischemic stroke in young patient (clinical observation)

A. V. Kokukhin¹, I. A. Lebedev², O. A. Dubrovina¹, A. V. Tyapkin², T. E. Verbakh²

¹Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

In the presented clinical observation in early age patients with thrombophilia, bacterial endocarditis, mechanical compression of the iliac vessels of large uterine fibroids, the detection of recurrence of ischemic stroke. The article discusses the diagnostic requirements for the verification of these pathologies.

KEY WORDS: cryptogenic ischemic stroke, cerebral infarction, thrombophilia.

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

Актуальность

Проблема ишемического инсульта у лиц молодого возраста в первую очередь определяется отличием его причин от таковых в старших возрастных группах, распознавание которых требует проведения специальных лабораторно-инструментальных исследований и часто сопряжено с немалыми трудностями. На важность проблемы указывает и высокая частота криптогенного инсульта (15–40%), то есть инсульта неустановленной этиологии [1, 2].

У четверти пациентов с инфарктом мозга после стандартного обследования, включающего эхокардиографию, 24-часовое холтеровское мониторирование, МРТ или КТ с ангиографией, не удается выявить вероятную причину церебральной сосудистой катастрофы. Дополнительное исследование выявляет вероятный механизм у более чем половины таких больных [3]. Обследование таких пациентов обычно включает оценку атеросклеротических и неатеросклеротических артериопатий, сердечных источников эмболии (структурные нарушения и нарушения ритма) и нарушений свертывания крови [4].

Ниже представлено описание клинического наблюдения рецидивирующего ишемического инсульта, возникшего вследствие нескольких возможных причин.

Клиническое наблюдение

Больная М., 46 лет, 10.05.2019, находясь на отдыхе за рубежом, перед вылетом в Россию отметила выраженную головную боль, нарушение речи, онемение в левых конечностях и левой половине лица. Зафиксировано АД 130/80 при адаптированном 115/70 мм рт. ст. На следующий день после прилета в Екатеринбург вызвала бригаду скорой помощи (СП), которой была доставлена в МБУ «ЦГКБ № 24», где была госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (ОНМК) в бассейне средней мозговой артерии справа» и прошла стационарное лечение в течение десяти дней.

При сборе анамнеза лечащим врачом было выяснено, что за месяц до ОНМК женщина неоднократно отмечала приступы звона в ушах с повышением АД до 140/90 мм рт. ст., онемением левой руки и левой половины лица, что быстро купировалось самостоятельно. За медицинской помощью не обращалась. По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), поражения брахиоцефальных сосудов (БЦС) не выявлялось. По данным КТ, имелись признаки подострой

стадии церебрального инфаркта в бассейне правой средне-мозговой артерии (СМА). По данным Эхо-КГ, патологии не выявлено. При выписке были рекомендованы постоянный прием антиагрегантов и статинов, а также курсы вазоактивных препаратов.

По приезду в г. Тюмень, где пациентка проживает постоянно, был проведен курс стационарного реабилитационного лечения, после чего она отмечала уменьшение онемения и неловкости в конечностях и улучшение речи. При дообследовании на амбулаторном этапе выявлены тромбоз глубоких вен голени справа и тромбоз большой подкожной вены голени справа. Проводилось лечение ривароксабаном, далее принимала ацетилсалициловую кислоту 75 мг раз в день.

Через 8 месяцев, 10.01.2020, на фоне повышения АД до 170/110 мм рт. ст., которое отмечалось у больной впервые, ощутила возникновение головной боли давящего характера и онемение в правых конечностях. Вызванным на дом врачом-терапевтом была назначена антигипертензивная терапия, а также рекомендовано прохождение МРТ, по данным которого отмечалось наличие зоны ишемии в бассейне левой СМА. Бригадой СП была доставлена в региональный сосудистый центр ОКБ № 2 г. Тюмени. При поступлении предъявляла жалобы на головокружение, головную боль, слабость в правых конечностях, затруднение речи.

При сборе анамнеза жизни пациентка наличие туберкулеза, вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, хронических неинфекционных заболеваний, вредных привычек отрицала. Травмы, гемотрансфузии не проводились. Операции: аппендэктомия в детстве. Наследственный анамнез не отягощен. В гинекологическом анамнезе: беременности – 4, роды – 2, аборт – 2. Наблюдается у гинеколога по поводу миомы матки в течение 10 лет. На фоне данной патологии в последние 7 лет отмечаются обильные менструации, с чем связывает наличие хронической железодефицитной анемии легкой степени тяжести. Регулярно принимает препараты железа. От оперативного лечения воздерживается.

Объективно состояние пациентки средней степени тяжести, сознание ясное, положение пассивное, нормостенического телосложения. Масса тела 76 кг. Рост 174 см. ИМТ 25,1 кг/м². Кожные покровы и слизистые оболочки бледные, умеренной влажности, чистые. Периферических отеков нет. Температура тела 36,7 °С. Дыхание самостоятельное, ритмичное. ЧДД 18 в минуту. Сатурация 98%. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 70 в минуту. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД на правой руке – 130/80, на левой руке – 130/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Шумы сердца не выслушиваются, шума трения перикарда нет. Пульсация на периферических артериях хорошая. По органам пищеварительной системы – без патологических отклонений. Над лоном пальпируется увеличенная матка. Перитонеальные симптомы отрицательные. Селезенка не пальпируется. Мочевыделение свободное, безболезненное. Стул, со слов, регулярный.

В неврологическом статусе: сознание ясное, GCS 15 баллов. Критичность, ориентация в месте и времени сохранены. Общемозговая симптоматика представлена головной болью в височных областях до 3–4 баллов по ВАШ. Зрительных нарушений нет. Глазные щели и зрачки – D = S. Прямая и содружественная реакция зрачков на свет сохранена. Движения

глазных яблок – в полном объеме. Страбизма, диплопии, нистагма нет. Отмечается нарушение поверхностных видов чувствительности на лице слева. Легкая сглаженность носогубной складки слева. Легкая дизартрия. Девиация языка влево. Рефлексы орального автоматизма не определяются. Мышечная сила в руках и ногах – 5 баллов. Мышечный тонус в руках и ногах нормальный. Диффузных нарушений тонуса нет. Рефлексы с рук и ног с акцентом справа. Патологических стопных рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Поверхностная чувствительность снижена на левых конечностях. Глубокая чувствительность сохранена. Парестезий нет. Болей, афатических нарушений, агнозии нет. Контроль за функцией тазовых органов сохранен. Менингеальных симптомов нет.

Общий анализ крови: Hb – 114 г/л, эритроциты – $4,35 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 156×10^9 /л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 74,2%, лимфоциты – 16,9%, моноциты – 8,4%, эозинофилы – 0,2%, базофилы – 0,3%. Биохимический анализ крови и ионограмма без патологии. Липидограмма: общий холестерин – 4,9 ммоль/л, ЛПВП – 1,52 ммоль/л, ЛПНП – 3,53 ммоль/л, триглицериды – 1,13 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ – 28 с, протромбиновое время – 15 с, МНО – 1. Общий анализ мочи без особенностей. По УЗДГ интракраниального бассейна без патологии, экстракраниального бассейна признаки гемодинамически незначимого атеросклероза брахиоцефальных артерий. По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, щитовидной железы, вен нижних конечностей, а также ЭКГ, Эхо-КГ, рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

На КТ от 13.01.2020 в левой лобной доле определяется зона ишемии размерами 30 × 19 мм, аналогичная зона в левой теменной доле размерами 15 × 20 мм. В перивентрикулярных, субкортикальных отделах белого вещества больших полушарий определяются лакунарные участки пониженной плотности, вероятнее, сосудистого характера. КТ головного мозга с контрастированием от 20.01.2020 без отрицательной динамики. При внутривенном контрастировании отмечается постконтрастное усиление кортикальных отделов лобной области. Виллизиев круг проходим. Аневризматического расширения и сосудистых мальформаций не определяется. МРТ от 22.01.2020 признаки ишемических изменений в корковом отделе левой лобной доли (подострая стадия). Консультация офтальмолога: глазное дно без патологии.

В динамике отмечалось стабильное состояние пациентки, сохранялась левосторонняя гемипарезия.

В связи с наличием повторных сосудистых событий в различных отделах головного мозга, клинико-визуализационного несоответствия (отсутствие объективных симптомов при очагах в доминантном полушарии), проводился дифференциальный диагноз с демиелинизирующими заболеваниями, опухолевым, воспалительным процессом. Выполнялись МРТ в динамике с контрастным усилением, анализ ликвора и крови на ревмопробы. В связи с подозрением на MELAS-синдром проводился анализ крови на лактат (3,06 ммоль/л при норме 0,5–2,5 ммоль/л).

На основании жалоб, анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных выставлен диагноз «повторный ишемический криптогенный инсульт в бассейне средней мозговой артерии слева от 10.01.2020. Поздний восстанови-

тельный период ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии справа от 11.05.2019. Легкая дизартрия. Гемигипестезия слева. Артериальная гипертензия III стадии, II степени, риск – 4 (очень высокий). Атеросклероз аорты. ХСН-0. Хроническая гипохромная анемия легкой степени тяжести».

Пациентке при выписке на амбулаторный этап лечения были рекомендованы консультация гематолога, определение уровня гомоцистеина в крови и моче, анализы на антифосфолипидный синдром, скрининг на тромбофилию. Назначена гипотензивная, гиполипидемическая и антиагрегантная терапия.

В дальнейшем больная регулярно наблюдалась на дому участковым терапевтом и неврологом поликлиники по месту жительства. Лечебные рекомендации соблюдала.

С 28.01.2020 по 07.02.2020 пациентка находилась на стационарном лечении и обследовании в Тюменском кардиологическом научном центре, где проводилась чреспищеводная Эхо-КГ – тромбозов ушка не выявлено.

Заключение гематолога: носитель генетических полиморфизмов тромбофилии FGB, ITGA2, PAI-1, F7-гетерозигота, фолатного цикла MTHFR – гомозигота, MTR – гетерозигота.

Принимала клопидогрел 75 мг раз в день и фолиевую кислоту 0,001 мг три раза в день. Ревматологом и генетиком не консультирована.

Заключение сердечно-сосудистого хирурга: варикозная болезнь вен нижних конечностей. Слева: C2, S, Ep, As, Pr, 2, 3, LI. Справа: C0, EaL, LI. Хроническая венозная недостаточность I степени. Плановое оперативное лечение не показано.

03.03.2020 ночью больная отметила ухудшение самочувствия, дискомфорт в голове. Около 08:00 часов утра появилось чувство стягивания в левой ноге, затем онемение и слабость в правых конечностях. Была доставлена в РСЦ ГБУЗ ТО «ОКБ № 2». После проведенного обследования больной был выставлен диагноз повторного (третьего) кардиоэмболического инсульта в бассейне левой СМА. По результатам Эхо-КГ на правой некоронарной створке аортального клапана было обнаружено гипозоногенное образование размером $0,6 \times 0,7$ см. В общем анализе крови отмечалось повышение количества сегментоядерных лейкоцитов до 83 %, при их общем количестве $7,57 \times 10^9/л$, Hb – 108 г/л. СОЭ – 16 мм/ч. Проведено микробиологическое исследование крови на стерильность – микрофлоры обнаружено не было.

Врачом-кардиологом отделения выставлен диагноз «инфекционный эндокардит с поражением аортального клапана. III стадия АГ, риск – 4. ХСН – 0». Была немедленно начата антибактериальная и дезинтоксикационная терапия, по окончании которой больная отметила повышение температуры тела до $38,0$ °С, появление боли в горле.

Осмотрена врачом-оториноларингологом. По данным непрямой ларингоскопии, на язычной миндалине определяются налеты. Выставлен диагноз «острый фарингит, фарингомикоз». Рекомендовано бактериологическое исследование отделяемого слизистых оболочек зева и носа, по данным которого патогенной и условно-патогенной бактериальной флоры не обнаружено.

На фоне проводимого лечения температура тела больной нормализовалась, боль в горле купировалась, улучшились показатели ЭКГ и Эхо-КГ. Признаков нагрузки

на правое предсердие больше не определялось. Гипозоногенное образование на створке аортального клапана уменьшилось в размере с $0,6 \times 0,7$ см до $0,4 \times 0,5$ см.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с положительной динамикой в виде улучшения общего состояния, стабилизации гемодинамических показателей, расширения двигательного режима. Сохранялась гипестезия левой половины лица, легкая сглаженность левой носогубной складки, левосторонняя пирамидная недостаточность. Передвигалась самостоятельно, без посторонней помощи.

В последующем больная еще дважды перенесла ОНМК по ишемическому типу в августе и октябре 2020 года.

В течение последней госпитализации, по данным УЗДГ вен нижних конечностей, выявлялись Эхо-признаки неокклюзирующего тромбоза наружных подвздошных вен с обеих сторон, признаки окклюзирующего тромбоза одной из внутримышечных вен слева.

Сердечно-сосудистым хирургом был выставлен диагноз «тромбоз подвздошного сегмента глубоких вен обеих нижних конечностей». Даны рекомендации по применению антикоагулянтной терапии в виде инъекций гепарина 5000 ЕД подкожно четыре раза в день с последующим приемом современных оральных антикоагулянтов, курсовым лечением флеботониками диосминового ряда и реологической терапии (пентоксифиллин, сулодексид).

Больная осмотрена гинекологом. В связи с наличием миомы матки больших размеров (тело матки увеличено до 18 недель) в течение последних 10–12 лет с быстрым ростом, а также наличием гиперменструального синдрома выдано направление на плановое оперативное лечение.

После выписки пациентка продолжала прием лизиноприла 2,5 мг утром, аторвастатина 40 мг вечером, дабигатрана этаксилата 150 мг два раза в день. В июне 2021 года освидетельствована на МСЭ, определена II группа инвалидности. В настоящее время у больной сохраняются слабость в левых конечностях, трудности передвижения, нарушение речи, инсомния. Женщина активна в пределах квартиры, передвигается с опорой на трехногую трость в медленном темпе.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении рецидивирующего ишемического инсульта на фоне тромбофилии, бактериального эндокардита миома матки больших размеров способствовала нарушению локальной гемодинамики, оказывала компрессионное влияние на подвздошные сосуды, что приводило к возникновению тромбоза сосудов нижних конечностей. В данном случае у пациентки молодого возраста имело место редкое мультифокальное сочетание патогенетических факторов риска, которые спровоцировали повторные эпизоды церебрального поражения. Показана важность тщательного расширенного обследования пациентов в молодом возрасте на наличие дополнительных факторов, влияющих на систему гемостаза.

В клинической практике врачам-неврологам и терапевтам необходимо знать о возможных редких состояниях, которые могут приводить к развитию острой локальной ишемии мозга.

Одной из таких причин может быть открытое овальное окно, частота выявления которого среди здоровых людей составляет около 24 %, тогда как среди лиц молодого

возраста с криптогенным инсультом – 33–48% [5]. При этом данный показатель среди больных с криптогенным инсультом младше 55 лет составляет 17%, а у таких же пациентов старше 55 лет – 37% [6].

Другой причиной может быть диссекция артерий, которая представляет собой проникновение крови из просвета артерии в ее стенку через разрыв интимы или кровоизлияние под нее. Диссекция может развиваться в любом возрасте [7], однако в большинстве случаев (около 75%) она наблюдается у лиц до 45 лет. Отмечено, что при интракраниальном поражении возраст больных, как правило, меньше, чем при экстракраниальном, а при вовлечении позвоночных артерий – меньше, чем при поражении сонных артерий [8]. Такая патология обычно развивается у лиц, считающих себя здоровыми, не страдающих атеросклерозом, тромбофилией, сахарным диабетом и редко имеющих умеренную артериальную гипертензию.

Еще одна редкая причина инфаркта мозга – синдром MELAS, относящийся к группе генетически детерминированных митохондриальных болезней, характеризующихся разнообразными клиническими проявлениями. Возраст начала заболевания колеблется от 3 до 40 лет. Раннее начало заболевания является типичным и встречается у 90% пациентов [9]. Для диагностики инсульта при данном синдроме, помимо нейровизуализации, применяется исследование уровня лактата крови и исследование ДНК [10].

Антифосфолипидный синдром также может выступать этиологическим фактором острой локальной ишемии мозга. Он характеризуется наличием в крови больного антифосфолипидных антител и проявляет себя рецидивирующим тромбообразованием. Средний возраст начала клинических проявлений заболевания – 31 год. В 19,8% случаев при наличии данного синдрома развивается ишемический инсульт [11].

Кроме перечисленных синдромов, практически врачам необходимо помнить о том, что причиной церебрального инфаркта может быть тромбоцитоз – лабораторный синдром, обусловленный заболеванием крови. Он же может выступать как неспецифический маркер реактивных изменений системы крови при неонкологических заболеваниях, характеризующийся повышением количества тромбоцитов свыше $450 \times 10^9/\text{л}$. Гиперагрегация тромбоцитов, развивающаяся при реактивном тромбоцитозе, повышает риск венозных артериальных тромбозов и артериальной церебральной

ишемии. Прогностическое значение гиперкоагуляционного статуса, обусловленного тромбоцитозом, у этих больных сравнимо с наследственной тромбофилией [12, 13].

Тромбофилии – это нарушения гемостаза и гемореологии, проявляющиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов, в основе которых лежат приобретенные или генетически обусловленные нарушения [14]. Особенно высокий риск тромбоза и, как следствие, мозгового инсульта наблюдается при сочетании генетически детерминированного дефицита протеинов С и S с фактором V Лейдена на фоне беременности, в послеродовом периоде, при длительном постельном режиме больных после больших хирургических вмешательств и обширных травмах [15].

Данный клинический случай говорит о том, что факторы риска и причины церебрального инфаркта у относительно молодых пациентов не такие, как у лиц старшего возраста, о чем необходимо помнить врачам-клиницистам. Поиск этих причин может вызывать трудности и возможно их сочетание.

Список литературы / References

1. Putaala J., Metso A. J., Metso T. M. et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009. 40 (4). P. 1195–203.
2. Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Павлова Л. Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011. № 3. С. 4–8. Dobrynya L. A., Kalashnikova L. A., Pavlova L. N. Ischemic stroke at a young age. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2011. No. 3. С. 4–8.
3. Кулеш А. А., Дробаха В. Е., Шестаков В. В. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. 11 (4). С. 14–21.
4. Kulesh A. A., Drobakha V. E., Shestakov V. V. Cryptogenic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019. 11 (4). С. 14–21.
5. Jeffrey L., Saver M. D. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2016. 374. P. 2065–2074. DOI: 10.1056/NEJMc15039460.
6. Mattle H. P., Meier B., Nedelchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Journal of Stroke*. 2010. Vol. 5. P. 92–102.
7. Nicolas U. Weir Cardioembolic stroke. *Stroke Rounds*. 2007. Part 2. Vol. 1. P. 8.
8. Калашникова Л. А., Добрынина Л. А., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В. Ишемический инсульт у детей при спонтанной диссекции (расслоении) интракраниальных артерий. *Вопросы современной педиатрии*. 2009. 8 (1). С. 6–142. Kalashnikova L. A., Dobrynya L. A., Kononov R. N., Krotenkova M. V. Ischemic stroke in children with spontaneous dissection (dissection) of intracranial arteries. *Questions of modern pediatrics*. 2009. 8 (1). С. 6–142.
9. Schievink W. L., Mokri B., Piepgras D. G. Spontaneous dissections of cervicocervical arteries in childhood and adolescence. *Neurology*. 1994. 44 (9). P. 1607–12. DOI: 10.1212/WNL.44.9.1607.
10. Smirnova I. N., Kistenev B. A., Krotenkova M. V., Suslina Z. A. Stroke similar mitochondrial encephalomyopathy (MELAS syndrome). *Nervous Diseases* 2006. (1). P. 43–8.
11. Pizova N. V. Strokes in mitochondrial disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017. 9 (4). P. 73–8.
12. Carlos E. M., Rodrigues J., Carvalho Y. S. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010. Vol. 40 (4). P. 350–359.
13. Hart R. G. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke*. 1990. Vol. 21. P. 1111–1121.
14. Martínez M. Hypercoagulability and ischemic stroke in young patients. *Neurologia*. 2010. Vol. 25. P. 343–348.
15. Connors J. M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017. 377. P. 1177–1187. DOI: 10.1056/NEJMa1700365.
16. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. *Neuro-Ophthalmology* 2003. 23 (1). P. 63–71.

Статья поступила / Received 06.05.22

Получена после рецензирования / Revised 12.05.22

Принята к публикации / Accepted 13.05.22

Сведения об авторах

Кокухин Алексей Васильевич, врач-невролог¹. ORCID: 0000-0002-4611-3284

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф. кафедры детских болезней педиатрического факультета². ORCID: 0000-0001-5405-7182

Дубровина Оксана Александровна, врач-невролог¹. ORCID: 0000-0002-6728-2781

Тяпкин Александр Владимирович, аспирант². ORCID: 0000-0002-6795-7603

Вербах Татьяна Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИИПР². ORCID: 0000-0002-6294-1776

¹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

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

Автор для переписки: Кокухин Алексей Васильевич, E-mail: aleksei89@mail.ru

Для цитирования: Кокухин А. В., Лебедев И. А., Дубровина О. А., Тяпкин А. В., Вербах Т. Э. Редкое сочетание причин ишемического инсульта у пациентки молодого возраста (клиническое наблюдение). *Медицинский алфавит*. 2022; (10): 45–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-45-48>.

About authors

Kokukhin Aleksei V., neurologist¹. ORCID: 0000-0002-4611-3284

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil), professor at Dept of Children's Diseases, Faculty of Pediatrics². ORCID: 0000-0001-5405-7182

Dubrovina Oksana A., neurologist¹. ORCID: 0000-0002-6728-2781

Tyapkin Aleksandr V., postgraduate student². ORCID: 0000-0002-6795-7603

Verbach Tatyana E., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology². ORCID: 0000-0002-6294-1776

¹Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Kokukhin Aleksei V., E-mail: aleksei89@mail.ru

For citation: Kokukhin A. V., Lebedev I. A., Dubrovina O. A., Tyapkin A. V., Verbach T. E. Rare combination of causes of ischemic stroke in young patient (clinical observation). *Medical alphabet*. 2022; (10):45–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-10-45-48>.





25–27
октября 2022



ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

V МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ»

СТРАТЕГИЧЕСКАЯ СЕССИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РАЗВИТИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОГО ТУРИЗМА»

IV КОНФЕРЕНЦИЯ «ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА»

КОНФЕРЕНЦИЯ «УПРАВЛЕНИЕ СЕСТРИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗДОРОВОЕ ДЕТСТВО В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19»

КРУГЛЫЙ СТОЛ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МУЛЬТИМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ»

ВЫСТАВКА «МЕДИЦИНСКАЯ ИНДУСТРИЯ»

КОНКУРС ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

PMFZ.EXPOFORUM.RU

16+



СОЮЗ
РЕАБИЛИТОЛОГОВ
РОССИИ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
НЕВРОЛОГОВ



НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ 2022

XIV Международный конгресс
6–7 июня 2022

ONLINE ●

<https://neurorehab.pro>

27 ИЮНЯ
2022 ГОДА



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
НЕВРОЛОГИЯ
ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

Гибридная конференция «Междисциплинарная Неврология»



ИНСТИТУТ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

Подписка на журнал
2022 год



**Медицинский
алфавит**

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

Стоимость печатной версии журнала при подписке через редакцию составляет 700 руб. за номер, электронной версии – 500 руб. за номер.

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

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «Сбербанк России», Москва

К/с 30101810400000000225

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» – 4 выпуска в год. Цена: 2800 руб. в год (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. 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, podpiska.ma@mail.ru
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».



НЕЙРОФОРУМ

V Национальный конгресс
по Болезни Паркинсона
и расстройствам движений

2022

23-24 ИЮНЯ 2022, МОСКВА
ОЧНО-ДИСТАНЦИОННЫЙ ФОРМАТ

Очно в гостинице
Radisson «Славянская»
(Москва, пл. Европы, 2)
Онлайн-трансляция
мероприятия пройдет
на портале myneurology.ru

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Председатели НЕЙРОФОРУМА-2022 и V Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений:

- **Пирадов Михаил Александрович** – директор Научного центра неврологии, академик РАН
- **Иллариошкин Сергей Николаевич** – заместитель директора Научного центра неврологии, Президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, член-корреспондент РАН

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ. Москва, пл. Европы, 2



ТЕМАТИКИ НЕЙРОФОРУМА-2022

- Новые возможности лечения болезни Паркинсона;
- Болезнь Паркинсона и коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2;
- Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях;
- Расстройства движений в зеркале персонализированной медицины;
- Ботулинотерапия и другие специальные методы лечения пациентов с расстройствами движений;
- Орфанные заболевания, сопровождающиеся расстройствами движений;
- Фундаментальные и экспериментальные аспекты изучения расстройств движений;
- Социальные аспекты двигательных расстройств.

ОРГАНИЗАТОРЫ



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

Научный центр
неврологии



Национальное общество по изучению
болезни Паркинсона и расстройств
движений



ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ

Позитурина Лилия

+7 (926) 918-96-80

info@myneurology.ru

Современная НЕВРОЛОГИЯ

Северная
ЗВЕЗДА 
Нам доверяют!



Диацереин-С3

Противовоспалительное
средство при остеоартрозе

 50 мг №30

Золмитриптан-С3

Противомигренозное
средство

 2,5 мг №10



Габапентин-С3

Противоэпилептическое
средство

 300 мг №50



Декскетопрофен-С3

Обезболивающее,
противовоспалительное
средство

 25 мг №10



Эторикоксиб-С3

Обезболивающее, противовоспалительное средство

 60 мг №14  90 мг №7, 28



Дополнительная информация
по препаратам неврологии

ОТПУСКАЮТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.