

# НЕВРОЛОГИЯ

## COVID-19

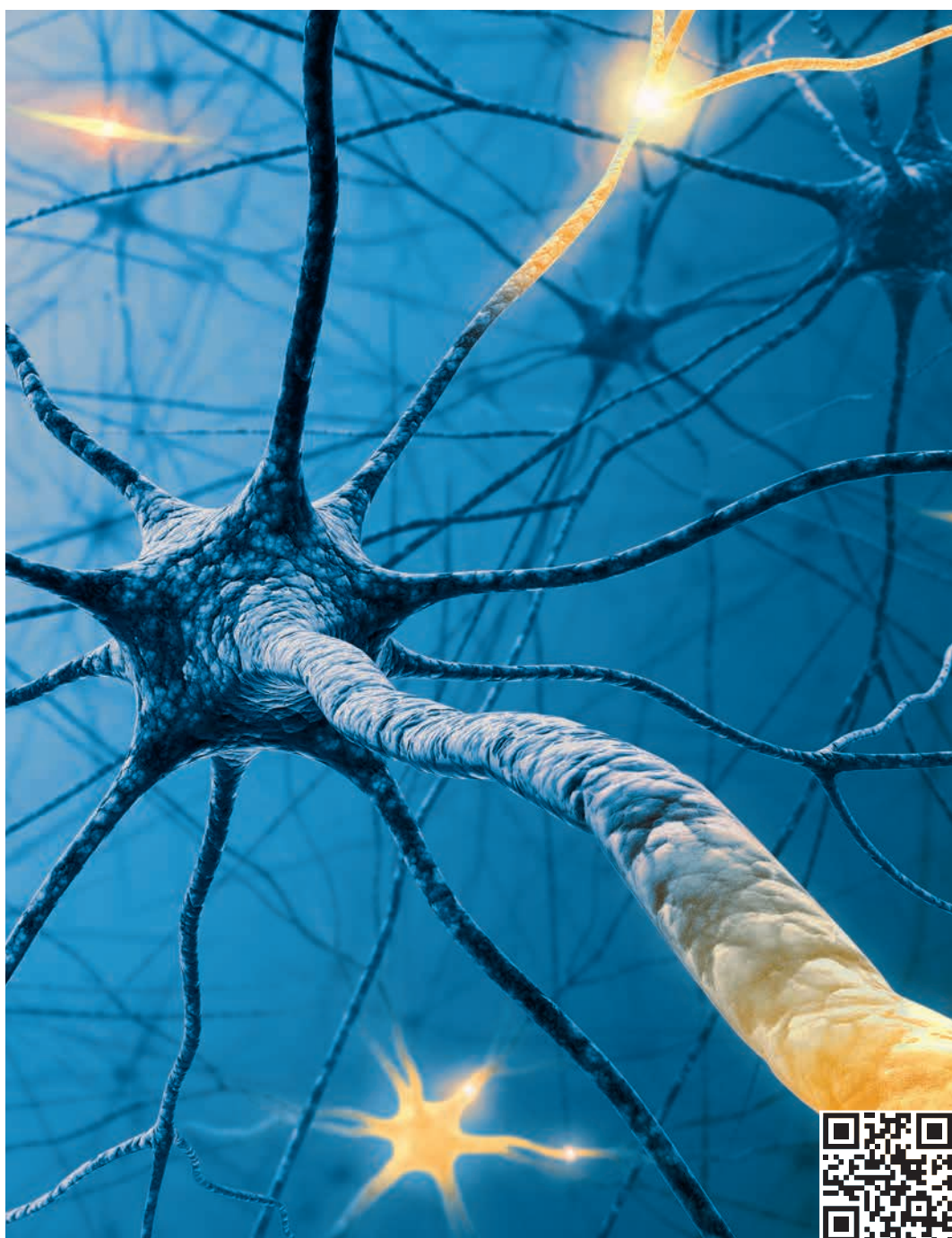
Когнитивные функции, аффективные нарушения, поражение периферической нервной системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Ведение пациентов с острой дорсалгией; терапия хронического болевого синдрома у пациентов с падениями; стимуляция резорбции грыж межпозвонковых дисков

## ИШЕМИЯ МОЗГА

Эффективность и безопасность агрессивной лечебной тактики при транзиторной ишемической атаке; патогенетические механизмы хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гладышев Д.В.**, д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

**Древалъ А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Ефремов Е.А.**, д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Мишушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Федоскова Т.Г.**, д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Гепле Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Туровский А.Б.**, д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

**Хасанов Р.Ш.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**PMJ**

№ 5, 2021

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

М.В. Чюлюканова

**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

**техническая поддержка****и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 293302

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

30.04.2021

Главный редактор номера — д.м.н. П.Р. Камчатнов

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19**  
*И.Б. Зуева, Ю.В. Ким, М.Ю. Сулова* ..... 2**Траектория когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста: результат участия в программе тренировок по скандинавской ходьбе и терапии витамином D**  
*И.Б. Зуева, Е.В. Мальцева, М.Ю. Сулова, Ю.В. Ким* ..... 7**Оценка эффективности комплексного физиотерапевтического лечебного подхода, направленного на стимуляцию процесса резорбции грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника**  
*А.М. Ткачев, А.В. Епифанов, Е.С. Акарачкова, А.В. Смирнова, А.В. Илюшин, И.Е. Гордеева* ..... 11**Роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями**  
*А.В. Наумов, В.И. Мороз, Т.М. Маневич* ..... 17

## ОБЗОРЫ

**Особенности ведения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19**  
*А.А. Пилипович* ..... 24**Поражение периферической нервной системы при COVID-19**  
*П.Р. Камчатнов, М.А. Евзельман, А.В. Чугунов* ..... 30**Аффективные нарушения у пациентов с церебральной микроангиопатией в период пандемии COVID-19**  
*О.В. Воробьева* ..... 35**Транзиторная ишемическая атака: агрессивная лечебная стратегия**  
*Е.А. Широков* ..... 42**Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века**  
*В.В. Захаров, К.Б. Слепцова, О.О. Мартынова* ..... 45**Применение комбинированных лекарственных препаратов для лечения пациентов с острой дорсалгией**  
*А.В. Чугунов, П.Р. Камчатнов* ..... 50

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Миастения гравис у ребенка (клиническое наблюдение)**  
*К.А. Вороширина, Е.В. Гранкин* ..... 55**Синдром Гийена — Барре и COVID-19: клинические наблюдения**  
*С.А. Бондарь, А.Л. Маслянский, А.Ю. Смирнова, М.А. Новожилова, К.В. Симаков, С.Н. Янишевский, А.О. Конради* ..... 60



# Влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19

Д.м.н. И.Б. Зуева<sup>1</sup>, Ю.В. Ким<sup>2</sup>, М.Ю. Суслова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ЧОУВО «СПБМСИ», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** появляется все больше свидетельств того, что коронавирусы могут поражать не только легкие, но и другие органы и системы, в частности центральную нервную систему. Однако в настоящее время мало что известно о долгосрочном воздействии коронавирусной инфекции на головной мозг и о его последствиях с точки зрения когнитивного функционирования.

**Цель исследования:** изучить влияние терапии цитиколином на когнитивные функции и эмоциональный статус пациентов, перенесших COVID-19.

**Материал и методы:** в исследование были включены 48 человек. Основную группу составили пациенты, перенесшие COVID-19 ( $n=24$ , средний возраст  $43,72 \pm 5,21$  года), контрольную группу — здоровые добровольцы ( $n=24$ , средний возраст  $44,18 \pm 5,32$  года). Пациенты основной группы были рандомизированы на две подгруппы по 12 человек: пациенты подгруппы А получали цитиколин внутрь по 1000 мг/сут (100 мг в 1 мл), пациенты подгруппы Б лечения не получали. Длительность исследования составила 14 дней. Исходно и после окончания исследования проводилось нейропсихологическое тестирование.

**Результаты исследования:** большинство пациентов, перенесших COVID-19, предъявляли жалобы на сохраняющуюся усталость — 24 (100%), плохой сон — 20 (83,3%), сердцебиение — 20 (83,3%), снижение памяти — 18 (75%). В основной группе по сравнению с контрольной отмечалось снижение показателя краткосрочной памяти ( $6,45 \pm 1,14$  и  $8,97 \pm 1,51$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ), результата теста MMSE ( $27,26 \pm 2,10$  и  $29,81 \pm 2,93$  балла,  $p < 0,05$ ), теста «Шифровка» ( $40,37 \pm 9,64$  и  $48,91 \pm 9,86$  с,  $p < 0,05$ ), увеличение уровня тревоги ( $9,34 \pm 0,45$  и  $4,12 \pm 0,21$  балла,  $p < 0,05$ ). В подгруппе А на фоне терапии цитиколином по сравнению с подгруппой Б отмечалось улучшение памяти ( $6,48 \pm 1,15$  и  $8,32 \pm 1,49$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ;  $6,53 \pm 1,18$  и  $7,34 \pm 1,25$  балла соответственно,  $p > 0,05$ ), когнитивных функций в целом ( $27,51 \pm 2,13$  и  $28,89 \pm 2,41$  балла,  $p < 0,05$ ;  $27,62 \pm 2,29$  и  $27,95 \pm 2,36$  балла,  $p > 0,05$ ), результата теста «Шифровка» ( $40,34 \pm 9,61$  и  $46,72 \pm 9,83$  с,  $p < 0,05$ ;  $41,56 \pm 9,62$  и  $42,28 \pm 9,75$  с,  $p > 0,05$ ), улучшение сна ( $19,38 \pm 0,61$  и  $21,64 \pm 0,74$  балла,  $p < 0,05$ ;  $19,20 \pm 0,58$  и  $19,82 \pm 0,63$  балла,  $p > 0,05$ ), уменьшение уровня тревоги ( $9,27 \pm 0,47$  и  $7,14 \pm 0,31$  балла,  $p < 0,05$ ;  $9,35 \pm 0,46$  и  $8,81 \pm 0,44$  балла,  $p > 0,05$ ).

**Заключение:** использование в терапии пациентов, перенесших COVID-19, цитиколина обеспечивает улучшение когнитивных функций, снижение уровня тревоги и нормализацию сна.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, память, внимание, тревога, COVID-19, цитиколин.

**Для цитирования:** Зуева И.Б., Ким Ю.В., Суслова М.Ю. Влияние цитиколина на когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19. PMЖ. 2021;5:2–6.

## ABSTRACT

Citicoline effect on cognitive function in COVID-19 patients

I.B. Zueva<sup>1</sup>, Yu.V. Kim<sup>2</sup>, M.Yu. Suslova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

**Background:** there is growing evidence that coronaviruses can affect not only the lungs but also other organs and systems, in particular, the central nervous system. However, little is currently known about the coronavirus infection long-term effects on the brain and its consequences in terms of cognitive functioning.

**Aim:** to study the effect of citicoline therapy on the cognitive functions and emotional status of patients who experienced COVID-19.

**Patients and methods:** 48 subjects were included in the study. The main group consisted of patients who experienced COVID-19 ( $n=24$ , mean age  $43.72 \pm 5.21$  years), the control group — healthy subjects ( $n=24$ , mean age  $44.18 \pm 5.32$  years). Patients of the main group were randomized into two subgroups of 12 patients: subgroup A received citicoline orally at a dose of 1000 mg/day (100 mg in 1 ml), subgroup B did not receive treatment. The study duration was 14 days. Neuropsychological test was performed initially and after the end of the study.

**Results:** the majority of patients who experienced COVID-19 reported the following: persistent fatigue — 24 (100%), poor sleep — 20 (83.3%), palpitations — 20 (83.3%), memory loss — 18 (75%). The main group of patients showed a decrease in the short-term memory index ( $6.45 \pm 1.14$  and  $8.97 \pm 1.51$  points,  $p < 0.05$ ), the MMSE test result ( $27.26 \pm 2.10$  and  $29.81 \pm 2.93$  points,  $p < 0.05$ ), encryption test ( $40.37 \pm 9.64$  and  $48.91 \pm 9.86$  seconds,  $p < 0.05$ ), and increase in the anxiety level ( $9.34 \pm 0.45$  and  $4.12 \pm 0.21$  points,  $p < 0.05$ ) versus the control group. In the subgroup A, during citicoline therapy, there was an improvement in memory index ( $6.48 \pm 1.15$  and  $8.32 \pm 1.49$  points,  $p < 0.05$ ;  $6.53 \pm 1.18$  and  $7.34 \pm 1.25$  points, respectively,  $p > 0.05$ ), general cognitive functions ( $27.51 \pm 2.13$  and  $28.89 \pm 2.41$  points,  $p < 0.05$ ;  $27.62 \pm 2.29$  and  $27.95 \pm 2.36$  points, respectively,  $p > 0.05$ ), encryption test results ( $40.34 \pm 9.61$  and  $46.72 \pm 9.83$  seconds,  $p < 0.05$ ;  $41.56 \pm 9.62$  and  $42.28 \pm 9.75$  seconds, respectively,  $p > 0.05$ ), improved sleeping ( $19.38 \pm 0.61$  and  $21.64 \pm 0.74$  points,  $p < 0.05$ ;  $19.20 \pm 0.58$  and  $19.82 \pm 0.63$  points, respectively,  $p > 0.05$ ), a decrease in the anxiety level ( $9.27 \pm 0.47$  and  $7.14 \pm 0.31$  points,  $p < 0.05$ ;  $9.35 \pm 0.46$  and  $8.81 \pm 0.44$  points, respectively,  $p > 0.05$ ) versus the subgroup B.



**Conclusion:** *there was an improvement in cognitive functions in general, a decrease in anxiety level and normalization of sleep during citicoline treatment of patients who have suffered from COVID-19.*

**Keywords:** *cognitive disorders, memory, attention, anxiety, COVID-19, citicoline.*

**For citation:** *Zueva I.B., Kim Yu.V., Suslova M.Yu. Citicoline effect on cognitive function in COVID-19 patients. RMJ. 2021;5:2–6.*

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что действие SARS-CoV-2 в основном проявляется поражением дыхательных путей и гриппоподобными симптомами, COVID-19 в настоящее время признан мультиорганным заболеванием, часто затрагивающим нервную систему [1–3]. Неврологические проявления различной степени выраженности были зарегистрированы у 36,4–82,3% госпитализированных с COVID-19 во всем мире [4, 5]. Неврологическая, легочная, сердечная и желудочно-кишечная дисфункции могут сохраняться после перенесенного заболевания [6, 7]. В ряде исследований было показано значимое ухудшение рабочей памяти и внимания после COVID-19 [8, 9].

Такие симптомы, как усталость, депрессия или тревога, могут влиять на восприятие пациентами своих когнитивных функций. В связи с этим представляется важным оценить роль тревоги и депрессии, а также качество сна у пациентов, перенесших COVID-19.

**Цель исследования:** изучить влияние терапии цитиколином на когнитивные функции и эмоциональный статус пациентов, перенесших COVID-19.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 человек, составившие 2 группы наблюдения. В основную группу вошли 24 пациента (средний возраст  $43,72 \pm 5,21$  года), перенесшие COVID-19, в контрольную — 24 здоровых добровольца (средний возраст  $44,18 \pm 5,32$  года). **Критерии включения в основную группу:** перенесенный в течение 1 мес. COVID-19, не требовавший госпитализации в стационар (во всех случаях диагноз был подтвержден результатами ПЦР). **Критерии исключения в исследование:** сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), аритмии, сердечная и дыхательная недостаточность, использование антидепрессантов, выраженные эмоциональные и поведенческие расстройства, употребление психоактивных веществ. Пациенты основной группы были рандомизированы в 2 подгруппы по 12 человек: пациенты подгруппы А получали цитиколин (Энцетрон-СОЛОфарм, ООО «Гротекс», Россия), пациенты подгруппы Б лечения цитиколином не получали. Длительность исследования составила 14 дней.

Цитиколин назначали в виде раствора для приема внутрь по 1000 мг/сут (100 мг в 1 мл) во время еды или между приемами пищи. При приеме внутрь препарат хорошо абсорбируется. Цитиколин распределяется в структурах головного мозга с внедрением фракций холина в структурные фосфолипиды и фракции цитидина (нуклеиновые кислоты и цитидиновые нуклеотиды). В головном мозге цитиколин встраивается в клеточные, цитоплазматические и митохондриальные мембраны и принимает участие в построении фракции фосфолипидов.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование с определением антропометрических показателей.

Уровень глюкозы плазмы и показатели липидного спектра определялись с помощью реактивов фирмы Abbott (Германия) на биохимическом анализаторе ARCHITECT C8000 (Германия).

Исходно и после проведения исследования в основной и контрольной группах когнитивные функции оценивали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батареи тестов на лобную дисфункцию, теста рисования часов, тестов «10 слов по Лурии», «Шифровка» (способность концентрировать внимание).

Для оценки уровня тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Оценивали в баллах субъективные характеристики сна [10].

Результаты обследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Для сравнения выборок, удовлетворяющих критериям нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента для независимых или зависимых выборок и дисперсионный анализ (ANOVA). Показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). При систематизации и статистической обработке данных различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты основной и контрольной групп достоверно не различались по полу, возрасту, уровню артериального давления, липидному и углеводному профилю (табл. 1). Группы были сопоставимы по числу курящих пациентов и людей с высшим образованием.

Большинство пациентов, перенесших COVID-19, предъявляли жалобы на сохраняющуюся усталость, плохой сон, сердцебиение, снижение памяти (табл. 2).

В основной группе по сравнению с контрольной группой исходно отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение показателя краткосрочной памяти, результата теста MMSE, теста «Шифровка», увеличение уровня тревоги.

На фоне терапии цитиколином отмечалось значимое улучшение результатов нейропсихологического тестирования (табл. 3). В подгруппе А по сравнению с подгруппой Б выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение показателя краткосрочной памяти, когнитивных функций в целом, результата теста «Шифровка», улучшение сна, уменьшение уровня тревоги по шкале HADS (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В то время как по результатам проведенных ранее исследований среди пациентов после COVID-19 неврологические симптомы (головная боль, головокружение, когнитивные нарушения) чаще встречались у пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемиче-

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, лет	43,72±5,21	44,18±5,32
Пол, жен.	13 (54,2%)	12 (50%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,86±2,14	23,56±2,12
САД, мм рт. ст.	118,37±8,63	120,61±8,75
ДАД, мм рт. ст.	79,46±7,21	81,54±7,49
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,82±0,47	4,69±0,44
Триглицериды, ммоль/л	1,43±0,87	1,40±0,85
ОХс, ммоль/л	4,87±0,94	5,01±0,98
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,52±0,40	1,50±0,38
Хс ЛПНП, ммоль/л	2,30±0,41	2,32±0,42
Высшее образование	18 (75,0%)	20 (83,3%)
Курение	5 (20,8%)	6 (25,0%)
MMSE, баллов	27,26±2,10*	29,81±2,93
Часы, баллов	8,53±0,82*	9,68±0,91
10 слов, баллов	6,45±1,14*	8,97±1,51
Шифровка, с	40,37±9,64*	48,91±9,86
HADS, баллов: тревога	9,34±0,45*	4,12±0,21
депрессия	5,31±0,29	4,36±0,24

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела, САД — офисное систолическое артериальное давление, ДАД — офисное диастолическое артериальное давление, ОХс — общий холестерин, Хс ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, Хс ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, часы — тест рисования часов, 10 слов — тест «10 слов по Лурии». \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

ская болезнь сердца) [11, 12], в нашей работе когнитивный дефицит отмечался у пациентов среднего возраста без значимого коморбидного фона. Согласно полученным нами данным у 75% пациентов среднего возраста без значимой сопутствующей патологии, перенесших COVID-19, были жалобы на ухудшение когни-

Таблица 2. Частота встречаемости различных симптомов у пациентов, перенесших COVID-19

Симптом	Количество пациентов
Головные боли	14 (58,3%)
Усталость	24 (100%)
Плохой сон	20 (83,3%)
Раздражительность	15 (62,5%)
Снижение памяти	18 (75%)
Сердцебиение	20 (83,3%)
Потливость	20 (83,3%)
Одышка	12 (50%)
Чувство тревоги	14 (58,3%)

тивных функций, в частности снижение памяти. По сравнению с контрольной группой у пациентов, перенесших COVID-19, выявлено снижение когнитивных функций, ухудшение памяти и внимания.

В литературе активно обсуждаются механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов после COVID-19. Среди возможных называются: развитие дисфункции эндотелия сосудов; активация калликреин-брадикининовой системы, приводящая к снижению кровотока; иммунные нарушения, связанные с перенесенным заболеванием [13, 14]. При тяжелом течении COVID-19 возможно прямое поражение вирусом головного мозга. Так, SARS-CoV-2 был обнаружен в спинномозговой жидкости у пациента с вирусным энцефалитом и наблюдался при аутопсии в нервных и капиллярных эндотелиальных клетках ткани головного мозга [15, 16]. Ни у одного из включенных в наше исследование пациентов тяжелого течения COVID-19 не было, как и выраженных неврологических проявлений.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ-2), основной рецептор SARS-CoV-2, обильно экспрессируется эндотелиальными клетками и перичитами в организме [17, 18]. Установлено, что АПФ-2 также экспрессируется в головном мозге (височной доле, гиппокампе), тех областях мозга, которые участвуют в процессе познания

Таблица 3. Когнитивные функции, показатели эмоционального статуса и качества сна у пациентов, перенесших COVID-19

Показатель	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	Исходно	Через 2 нед.	Исходно	Через 2 нед.
MMSE, баллов	27,51±2,13	28,89±2,41***	27,62±2,29	27,95±2,36
Часы, баллов	8,74±0,85	8,93±0,87	8,57±0,81	8,71±0,83
10 слов, баллов	6,48±1,15	8,32±1,49***	6,53±1,18	7,34±1,25
Шифровка, с	40,34±9,61	46,72±9,83***	41,56±9,62	42,28±9,75
Оценка сна, баллов	19,38±0,61	21,64±0,74***	19,20±0,58	19,82±0,63
HADS, баллов: тревога	9,27±0,47	7,14±0,31***	9,35±0,46	8,81±0,44
депрессия	6,52±0,28	5,87±0,26	6,74±0,29	6,27±0,23

**Примечание.** Часы — тест рисования часов; 10 слов — тест «10 слов по Лурии». Статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ : \* — по сравнению с исходными данными, \*\* — по сравнению с подгруппой Б.

# Энцетрон-СОЛОфарм

Цитиколин 100 мг/мл

## ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЕТ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ:

- Улучшает память
- Повышает концентрацию внимания
- Уменьшает проявление амнезии



## НООТРОННЫЙ ПРЕПАРАТ ЯПОНСКОГО<sup>1</sup> КАЧЕСТВА С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ<sup>2</sup>

- Практически полная абсорбция при пероральном приеме и высокая биодоступность, сравнимая с инъекционными препаратами
- Уникальная форма выпуска - ампулы Политвист, которые обеспечивают легкость, безопасность и удобство вскрытия

### Раствор для приема внутрь

Форма выпуска: 10 мл №5 и №10



+



Разведите необходимое количество в 1/2 стакана воды

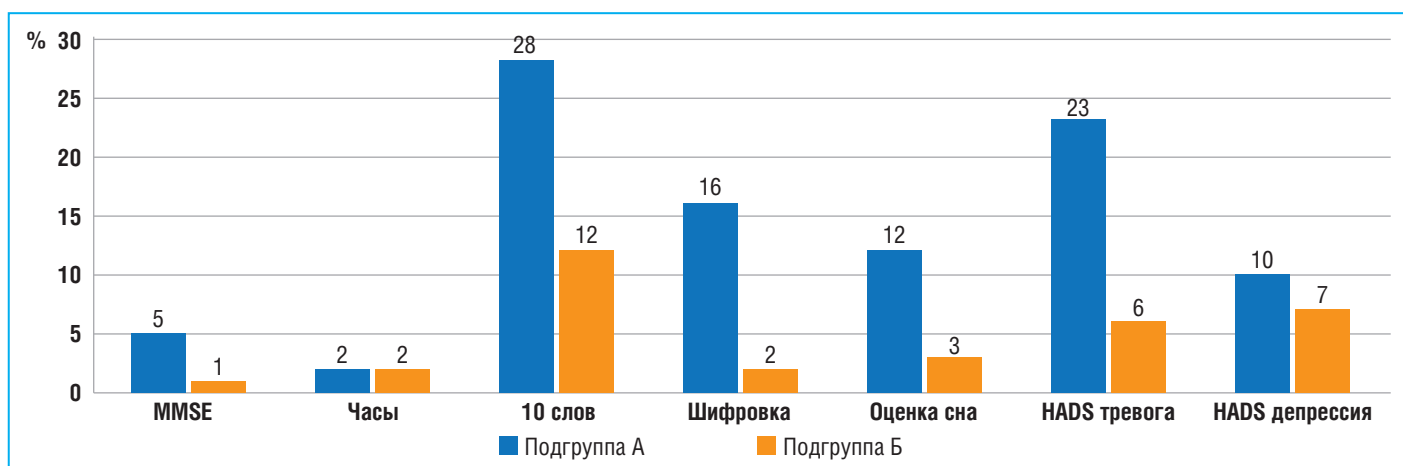
1. Препарат Энцетрон изготовлен из субстанции высокого качества производства Куова, Япония
2. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2008; 25:457—507.

ООО «ГРОТЕКС», Россия, 195279, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, к.2, лит. А,  
Тел.: +7 812 385 47 87, solopharm.com

 SOLOPHARM

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ





**Рис. 1.** Выраженность улучшения когнитивных функций, эмоционального статуса и качества сна в подгруппах А и Б по прошествии 2 нед. наблюдения

и памяти и поражаются при болезни Альцгеймера [19, 20]. АПФ-2 уменьшает риск развития инсульта и деменции [21–24]. Если SARS-CoV-2 приводит к потере АПФ-2, это может способствовать увеличению риска цереброваскулярных и неврологических нарушений у пациентов с COVID-19 и приводить к когнитивному дефициту. Однако этот механизм требует дальнейшего изучения.

Одним из ключевых механизмов развития когнитивных нарушений после перенесенного COVID-19 может быть гипоксия головного мозга. Известно, что белое вещество головного мозга особенно уязвимо к изменениям мозгового кровотока, который снижается в связи с развитием диффузной дисфункции мелких сосудов при COVID-19 [25–27]. Повреждение белого вещества головного мозга может привести к развитию когнитивных нарушений [28, 29]. Нарушение функциональной целостности в таких областях мозга, как гиппокамп, при трехмесячном наблюдении у выздоровевших после COVID-19 пациентов было связано с потерей памяти [30].

Пандемии могут спровоцировать высокий уровень стресса, а меры, принимаемые для борьбы с инфекцией, такие как карантин и социальное дистанцирование, могут еще больше навредить психическому здоровью. Наблюдения других эпидемий и пандемий (например, тяжелого острого респираторного синдрома (2003 г.), пандемии H1N1 (2009 г.), эпидемии лихорадки Эбола (2014 г.)) показали значительное неблагоприятное влияние на психическое здоровье популяции [31–34]. Вспышка COVID-19 также ассоциируется с повышением уровня тревоги [35–37]. Это нашло отражение и в нашем исследовании (58,3% пациентов после COVID-19 жаловались на тревогу).

На фоне терапии цитиколином отмечалось улучшение когнитивных функций, уменьшение тревоги и восстановление сна. Известно, что цитиколин является природным эндогенным соединением и промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина, способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, при хронической гипоксии улучшает память и внимание, что было показано в многочисленных исследованиях. В экспериментальной модели ишемии головного мозга у гипертензивных крыс, которая вызывалась перевязкой средней мозговой артерии, цитиколин способствовал снижению повреждения клеточных мембран

нейронов, уменьшал поведенческие расстройства [38]. Отмечалось улучшение когнитивных функций (памяти, внимания) у пациентов пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга [39]. По-видимому, положительный эффект, оказываемый на когнитивные функции и эмоционально-поведенческие расстройства при приеме цитиколина, обусловлен тем, что одним из основных механизмов, посредством которого у пациентов, перенесших COVID-19, реализуется влияние на центральную нервную систему, является гипоксия.

## Выводы

1. У пациентов, перенесших COVID-19, отмечается ухудшение когнитивных функций, снижение памяти и внимания, повышение уровня тревоги.
2. На фоне терапии цитиколином зарегистрировано уменьшение уровня тревоги и улучшение качества сна.
3. В результате терапии цитиколином у пациентов, перенесших COVID-19, отмечается улучшение когнитивных функций, особенно памяти и внимания.

## Благодарность

Автор и редакция благодарят ООО «Гротекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

## Литература

1. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422 (20) 30221-0.
2. Korolnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020;88(1):1–11. DOI: 10.1002/ana.25807.
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
5. Romero-Sanchez C.M., Diaz-Maroto I., Fernandez-Diaz E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19. *Neurology.* 2020;95(8):e1060–e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009937.
6. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S. et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):1144. DOI: 10.1186/s12913-020-06001-y.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Траектория когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста: результат участия в программе тренировок по скандинавской ходьбе и терапии витамином D

Д.м.н. И.Б. Зуева<sup>1</sup>, Е.В. Мальцева<sup>2</sup>, М.Ю. Суслова<sup>2</sup>, Ю.В. Ким<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ЧОУВО «СПБМСИ», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ООО «Пансионат для пожилых «Невская Дубровка», Ленинградская область, г.п. Дубровка

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** с возрастом снижаются когнитивные функции и удовлетворенность жизнью. В связи с этим разрабатываются различные программы, способствующие сохранению когнитивных функций. Особенно перспективной представляется умеренно интенсивная физическая активность с добавлением витамина D, поскольку в пожилом и старческом возрасте отмечается снижение его уровня.

**Цель исследования:** изучить влияние программы тренировок по скандинавской ходьбе (СХ) и терапии витамином D (ДэТриФерол, ООО «Гротекс», Россия) на когнитивные функции у пациентов пожилого и старческого возраста.

**Материал и методы:** в рандомизированное контролируемое открытое исследование были включены 40 человек. Пациентов рандомизировали в 2 группы по 20 человек. В 1-й группе (средний возраст пациентов 78,32±5,41 года) применялась программа тренировок по СХ и проводилась терапия витамином D (ДэТриФерол) по 4000 МЕ/сут; во 2-й группе пациенты (средний возраст 79,25±5,38 года) получали только терапию витамином D в той же дозировке. Длительность программы составила 16 нед. У всех пациентов определяли уровень витамина D и выполняли нейропсихологическое тестирование исходно и после завершения программы.

**Результаты исследования:** установлена корреляционная связь между уровнем витамина D и скоростью реакции и способностью концентрировать внимание ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ ), показателем процессов запоминания, хранения и воспроизведения информации ( $r=0,38$ ,  $p<0,01$ ). Выявлена взаимосвязь между результатом выполнения теста MMSE и уровнем витамина D ( $r=0,37$ ,  $p<0,01$ ). К концу периода наблюдения в 1-й и 2-й группах отмечалось улучшение краткосрочной памяти (3,47±1,15 и 5,39±1,43; 3,58±1,18 и 4,35±1,28 балла соответственно,  $p<0,05$ ), результатов выполнения теста MMSE (24,68±2,45 и 26,25±2,72; 24,71±2,31 и 25,37±2,52 балла соответственно,  $p<0,05$ ) и шифровки (34,84±8,93 и 38,92±9,04; 34,51±8,67 и 36,17±9,01 секунды соответственно,  $p<0,05$ ). В обеих группах было выявлено улучшение параметров сна, снижение уровня депрессии.

**Заключение:** установлено, что уровень витамина D коррелирует с когнитивными функциями в целом, а также с показателями внимания и памяти. Проведение тренировок по СХ на фоне терапии витамином D обеспечивает более выраженное улучшение когнитивных функций по сравнению с монотерапией витамином D у пациентов пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, депрессия, тревога, скандинавская ходьба, витамин D, ДэТриФерол.

**Для цитирования:** Зуева И.Б., Мальцева Е.В., Суслова М.Ю., Ким Ю.В. Траектория когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста: результат участия в программе тренировок по скандинавской ходьбе и терапии витамином D. РМЖ. 2021;5:7–10.

## ABSTRACT

Trajectories of cognitive function in elderly and senile patients: the result of participation in the Nordic walking program and vitamin D therapy

I.B. Zueva<sup>1</sup>, E.V. Maltseva<sup>2</sup>, M.Yu. Suslova<sup>2</sup>, Yu.V. Kim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg

<sup>2</sup>LLC Care Home "Nevskaya Dubrovka", Leningrad region, Dubrovka town

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

**Background:** cognitive function and life quality decrease with age. In this regard, various programs are being developed that contribute to the preservation of cognitive functions. Moderately intensive physical activity with vitamin D is particularly promising, as levels of vitamin D decline in the elderly and senile age.

**Aim:** to study the impact of the Nordic walking (NW) program and vitamin D therapy (DeTriFerol, LLC "Grotex", Russia) on cognitive functions in patients of elderly and senile age.

**Patients and Methods:** 40 subjects were included in a randomized controlled open-label study. They were divided randomly into 2 groups of 20 patients. In group 1 (mean age of patients 78.32±5.41 years), patients underwent NW program and vitamin D therapy (DeTriFerol) at a dose of 4000 IU/day; in group 2, patients (mean age 79.25±5.38 years) received only vitamin D therapy at the same dosage. The duration of the program was 16 weeks. In all patients, vitamin D levels were determined and neuropsychological testing was performed initially and after the program was completed.

**Results:** there was a correlation between vitamin D level, response rate, attention ( $r=0.42$ ,  $p<0.01$ ), memory, information storage and reproduction ( $r=0.38$ ,  $p<0.01$ ). The association between the result of the MMSE test and vitamin D level was revealed ( $r=0.37$ ,  $p<0.01$ ). By the end of the follow-up period, groups 1 and 2 showed improvements in short-term memory ( $3.47\pm 1.15$  and  $5.39\pm 1.43$ ;  $3.58\pm 1.18$  and  $4.35\pm 1.28$  points, respectively,  $p<0.05$ ), MMSE test results ( $24.68\pm 2.45$  and  $26.25\pm 2.72$ ;  $24.71\pm 2.31$  and  $25.37\pm 2.52$  points, respectively,  $p<0.05$ ), and encryption ( $34.84\pm 8.93$  and  $38.92\pm 9.04$ ;  $34.51\pm 8.67$  and  $36.17\pm 9.01$  seconds, respectively,  $p<0.05$ ). In both groups, there was an improvement in sleep parameters and a decrease in the level of depression.

**Conclusion:** it was found that vitamin D level correlates with cognitive functions in general, as well as with indicators of attention and memory. Conducting the NW program during vitamin D therapy provides a more significant improvement in cognitive functions versus vitamin D monotherapy in elderly and senile patients.

**Keywords:** cognitive functions, depression, anxiety, Nordic walking, vitamin D, DeTriFeroL.

**For citation:** Zueva I.B., Maltseva E.V., Suslova M.Yu., Kim Yu.V. Trajectories of cognitive function in elderly and senile patients: the result of participation in the Nordic walking program and vitamin D therapy. RMJ. 2021;5:7–10.

## ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные функции снижаются с возрастом в результате естественных процессов старения. Снижение чаще всего наблюдается в таких областях, как скорость обработки информации, мышление, память и исполнительные функции [1].

Когнитивные нарушения у пожилых людей связаны со многими факторами, из которых структурные изменения в головном мозге и изменения церебрального кровяного давления считаются основными. Уменьшение объема мозга с возрастом в основном касается гиппокампа, височных долей и мозжечка [2]. Имеются данные о снижении объема белого и серого вещества [3, 4]. Изменения наблюдаются также в концентрации нейромедиаторов, в снижении плотности дофаминовых рецепторов, что уменьшает эффективность механизмов поддержания внимания [5]. Снижение мозгового кровотока может привести к рассеиванию внимания и ухудшению исполнительных функций из-за уменьшения снабжения кислородом уязвимой префронтальной коры головного мозга [6]. Кроме того, физиологические факторы, такие как экспрессия генов (*GFAPa*, *TAU3*, *CDKN2A*, *FOXO3*) и гормональные изменения, в первую очередь снижение уровня эстрогенов у женщин, могут играть значительную роль в возрастном когнитивном снижении [7, 8].

Скандинавская ходьба (СХ) получает распространение среди людей пожилого и старческого возраста. Она представляет собой ходьбу с парой палок, похожих на те, которые используются при ходьбе на лыжах, и берет свое начало в лыжной подготовке («сухой пробег») вне зимнего сезона. Этот вид спорта перешел границы Скандинавии, став популярным и в других европейских странах [9]. Это, с одной стороны, недорого, а с другой стороны, один из самых безопасных видов спорта, благодаря чему его рекомендуют пожилым людям [10]. По сравнению с обычной ходьбой СХ задействует дополнительные части тела и мышцы и, таким образом, за одно и то же время увеличивает физическую пользу и уменьшает воспринимаемую нагрузку и уровень напряжения [11].

В ряде исследований было продемонстрировано, что СХ уменьшает симптомы депрессии, тревоги и способствует нормализации сна [12–15]. До сих пор мало известно об эффективности СХ в улучшении когнитивного функционирования у пациентов пожилого и старческого возраста.

В дополнение к известной роли в метаболизме костной ткани и появившимся доказательствам участия в кардиометаболическом здоровье, витамин D в настоящее время рассматривается как нейростероид, связанный с несколькими функциями головного мозга и влияющий

в т. ч. на возрастное когнитивное снижение [16]. Это подтверждается в исследованиях, продемонстрировавших, что и рецептор к витамину D, и фермент, преобразующий 25-гидроксивитамин D в его активную форму 1,25-дигидроксивитамин D, экспрессируются в областях мозга, ответственных за процессы познания [17, 18]. Некоторые авторы обнаружили связь между дефицитом 25-гидроксивитамина D и когнитивными нарушениями [19–22].

**Цель исследования:** изучить влияние программы тренировок по СХ и терапии витамином D на когнитивные функции у пациентов пожилого и старческого возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рандомизированное контролируемое открытое исследование были включены 40 человек. *Критерием включения в исследование* был возраст старше 65 лет. *Критерии не включения в исследование:* неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление (САД) выше 150 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) более 100 мм рт. ст.), наличие в анамнезе нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности, значимые эмоциональные и поведенческие расстройства, употребление психоактивных веществ, использование антидепрессантов.

Методом конвертов пациенты были рандомизированы в 2 группы по 20 человек: в 1-й группе применялась программа тренировок по СХ и проводилась терапия витамином D (ДэТриФерол, ООО «Гротекс», Россия); во 2-й группе проводилась только терапия витамином D (ДэТриФерол) (табл. 1). Никто из пациентов ранее СХ не занимался.

Всем больным выполнялось клиническое обследование, включавшее исследование антропометрических показателей (окружности талии, окружности бедер, индекса массы тела (ИМТ)).

У всех пациентов оценивали уровень глюкозы в крови и показатели липидного спектра, которые определяли с помощью реактивов фирмы Abbott (Германия) на биохимическом анализаторе ARCHITECT C8000 (Германия).

Исследование уровня витамина D (25-гидроксикальциферола) выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Для оценки уровня тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Когнитивные функции оценивали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), бата-



Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	78,32±5,41	79,25±5,38
Пол, муж.	8 (40%)	9 (45%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,87±4,12	30,13±4,34
САД, мм рт. ст.	134,17±14,82	133,24±14,31
ДАД, мм рт. ст.	72,26±9,27	71,41±9,21
Глюкоза плазмы, ммоль/л	4,73±0,38	4,67±0,35
ТГ, ммоль/л	1,69±0,68	1,72±0,73
ОХс, ммоль/л	5,31±0,80	5,28±0,78
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,34±0,41	1,35±0,42
Хс ЛПНП, ммоль/л	3,14±0,51	3,51±0,60
Хс ЛПОНП, ммоль/л	1,15±0,25	1,23±0,29
Коэффициент атерогенности	3,45±1,38	3,50±1,41

**Примечание.** ОХс — общий холестерин, Хс ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, Хс ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, Хс ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ТГ — триглицериды.

реи тестов на лобную дисфункцию, теста рисования часов, теста «10 слов по Лурии». Выполнялась балльная оценка субъективных характеристик сна [23]. Длительность артериальной гипертензии, ожирения, показатели офисных измерений артериального давления, показатели углеводного и липидного обмена в группах были сопоставимы.

Длительность программы СХ составила 16 нед. Повторное исследование проводилось после окончания программы. Занятия проводились ежедневно в первой половине дня. Тренировка длилась 60 мин (10-минутная разминка, около 40 мин — СХ и 10 мин — период восстановления). Тренинги проводились 3 дня в неделю (понедельник, среда, пятница) под руководством врача лечебной физкультуры. В ходе тренировки частота сердечных сокращений не превышала 60–70% от максимальной для соответствующего возраста. Посещаемость занятий составила 97%.

Все пациенты ежедневно принимали колекальциферол (ДэТриФерол) в дозе 4000 МЕ/сут в виде капель для приема внутрь. Одна капля содержит около 500 МЕ витамина D<sub>3</sub>. Форма выпуска ДэТриФерола (капли для приема внутрь) обеспечивает комфортный прием витамина в увеличенной дозировке. После перорального приема колекальциферол быстро абсорбируется из дистального отдела тонкого кишечника, поступает в лимфатическую систему, попадает в печень и в общий кровоток. Водная форма колекальциферола обеспечивает минимальную зависимость от состава рациона, приема других лекарственных препаратов, состояния печени.

Результаты исследования обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0. При систематизации и статистической обработке данных различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Проверку на нормальность распределения проводили с помощью W-критерия Шапиро — Уилка. При необходимости использовали логарифмирование исходных данных для приведения распределения к нормальному виду. Для сравнения выборок, удовлетворяющих крите-

рием нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента для независимых или зависимых выборок и дисперсионный анализ (ANOVA). Корреляции оценивали по методу ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обеих группах на фоне проводимой терапии отмечалось увеличение уровня витамина D, который в 1-й группе вырос с  $24,71 \pm 6,15$  нг/мл до  $53,26 \pm 12,14$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), во 2-й группе — с  $25,28 \pm 6,37$  нг/мл до  $54,01 \pm 12,18$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Установлена корреляционная связь между уровнем витамина D и результатами теста «рисования часов» ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,01$ ), быстротой реакции и способностью концентрировать внимание ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ), показателем процессов запоминания, хранения и воспроизведения информации ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ). Отмечалась связь между результатом теста MMSE и уровнем витамина D ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ).

И в 1-й, и во 2-й группе зарегистрировано улучшение краткосрочной памяти, тестов MMSE и шифровки, улучшение параметров сна, уменьшение депрессии (табл. 2).

В 1-й группе отмечалось более значимое улучшение когнитивных функций, а также показателя процессов запоминания, хранения и воспроизведения информации, внимания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты показали, что оптимизация функционирования у людей пожилого и старческого возраста — 16-недельная программа занятий СХ и добавление терапии витамином D — улучшает когнитивные функции. Благотворное влияние физической активности

Таблица 2. Результаты нейропсихологического тестирования

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	Через 16 нед.	Исходно	Через 16 нед.
MMSE, баллов	24,68±2,45	26,25±2,72***	24,71±2,31	25,37±2,52*
Часы, баллов	6,05±0,72	7,75±0,81*	6,11±0,74	7,26±0,78*
10 слов, баллов	3,47±1,15	5,39±1,43***	3,58±1,18	4,35±1,28*
FAB, баллов	14,26±0,82	15,31±0,87*	13,91±0,81	14,85±0,85*
Шифровка, с	34,84±8,93	38,92±9,04***	34,51±8,67	36,17±9,01*
Оценка сна, баллов	19,62±0,56	21,43±0,68*	19,31±0,53	21,54±0,69*
HADS, баллов				
тревога	7,32±0,38	7,01±0,34	7,59±0,40	7,28±0,36
депрессия	9,15±0,49	8,06±0,44*	9,73±0,52	8,24±0,46*

**Примечание.** Часы — тест «рисования часов», 10 слов — тест «10 слов по Лурии», FAB — тест на лобную дисфункцию, шифровка — способность концентрировать внимание. Статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ : \* — по сравнению с исходным показателем, \*\* — по сравнению со 2-й группой.

на когнитивные функции было показано и в ряде других исследований [24, 25]. Однако в нашем исследовании отмечалось, в частности, и улучшение качества сна. Кроме того, убедительно продемонстрировано, что комбинация занятий СХ и терапии витамином D оказывает более значимый эффект на когнитивные функции по сравнению с терапией витамином D без физических нагрузок в пожилом и старческом возрасте.

В то время как прием витамина D, как правило, не вызывает затруднений, найти мотивацию для регулярной физической активности гораздо сложнее. Несмотря на множество льгот и наличие свободного времени, пожилые люди посвящают небольшую долю своего досуга физическим нагрузкам [26, 27]. Для пациентов с когнитивными нарушениями, постоянно проживающих в пансионатах, этот вид занятий чрезвычайно актуален в связи с возможностью организовать процесс проведения тренировок и регулярный прием витамина D.

На фоне тренировок по СХ и приема ДэТриФерола в нашей работе отмечалось уменьшение депрессивных симптомов и улучшение качества сна. Аналогичные наблюдения были обнаружены и в предыдущих исследованиях [12, 15]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данный вид программ может быть важным компонентом профилактики, а также полезным фактором восстановления позитивного настроения у пожилых людей, что особенно важно в пансионатах с постоянным проживанием.

Витамин D может косвенно и прямо влиять на когнитивные функции. Например, низкий уровень витамина D связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии и сахарного диабета [28–31]. Экспериментальные исследования показали, что витамин D снижает уровень провоспалительных маркеров в крови и гиппокампе [32, 33]. Он также улучшает нервную проводимость, защищает нейроны от активных форм кислорода [34, 35].

Полученные нами данные свидетельствуют об улучшении когнитивных функций на фоне терапии витамином D у пациентов пожилого и старческого возраста и подтверждают результаты выполненных ранее исследований. Так, было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалось влияние витамина D на когнитивные функции у здоровых пожилых людей старше 65 лет. Группа с добавлением витамина D (добавка содержала 4,0 мкг (160 МЕ) витамина D и других микроэлементов) продемонстрировала более высокие когнитивные показатели ( $p < 0,01$ ) в различных когнитивных тестах, включая MMSE, по сравнению с группой плацебо [36]. Другое проспективное исследование, в которое были включены пациенты старше 80 лет из клиники памяти, показало, что прием витамина D<sub>3</sub> (800 МЕ/сут или 100 000 МЕ/мес.) в течение 16 мес. привел к улучшению когнитивных функций в целом и исполнительных функций по сравнению с группой контроля [37]. Мы в своей работе использовали большую дозу витамина D для назначения пациентам пожилого и старческого возраста и продемонстрировали ее эффективность в отношении исправления когнитивных нарушений не только в качестве монотерапии, но и в комбинации с физической нагрузкой. Благодаря водной форме колекальциферола увеличивается биодоступность препарата, что особенно актуально для пожилых пациентов.

## Выводы

1. Установлена связь между уровнем витамина D и когнитивными функциями в целом, а также скоростью реакции и способностью концентрировать внимание, процессами запоминания, хранения и воспроизведения информации у пациентов пожилого и старческого возраста.
2. В результате тренировок по СХ и терапии витамином D (ДэТриФерол) отмечается улучшение показателей сна и снижение уровня депрессии.
3. На фоне проведения тренировок по СХ и терапии витамином D (ДэТриФерол) отмечается более выраженное улучшение когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с монотерапией витамином D.

*Публикация осуществлена при поддержке компании Solorham в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература

1. Gangolli V. Recent advances in the understanding of cognitive decline among the elderly. *J Geriatr Mental Health*. 2016;3:36–43. DOI: 10.4103/2348-9995.181914.
2. Raz N., Lindenberger U., Rodrigue K.M. et al. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*. 2005;15:1676–1689. DOI: 10.1093/cercor/bhi044.
3. Resnick S.M., Pham D.L., Kraut M.A. et al. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: A shrinking brain. *J Neurosci*. 2003;23:3295–3301. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-08-03295.2003.
4. Salat D.H., Lee S.Y., van der Kouwe A.J. et al. Age-associated alterations in cortical gray and white matter signal intensity and gray to white matter contrast. *Neuroimage*. 2009;48:21–28. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.074.
5. Hedden T., Gabrieli J.D. Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:87–96. DOI: 10.1038/nrn1323.
6. Kremen W.S., Lachman M.E., Pruessner J.C. et al. Mechanisms of age-related cognitive change and targets for intervention: Social interactions and stress. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:760–765. DOI: 10.1093/gerona/gls125.
7. DeCarli C., Kawas C., Morrison J.H. et al. Session II: Mechanisms of age-related cognitive change and targets for intervention: Neural circuits, networks, and plasticity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:747–753. DOI: 10.1093/gerona/gls111.
8. Huffman K. The developing, aging neocortex: How genetics and epigenetics influence early developmental patterning and age-related change. *Front Genet*. 2012;3:212. DOI: 10.3389/fgene.2012.00212.
9. Kocur P., Wilk M. Nordic Walking — A new form of exercise in rehabilitation. *Med Rehabil*. 2006;10:1–8.
10. Saulicz M., Saulicz E., Myśliwiec A. et al. Effect of a 4-week Nordic walking training on the physical fitness and self-assessment of the quality of health of women of the perimenopausal age. *Prz Menopauzalny*. 2015;14:105–111. DOI: 10.5114/pm.2015.52152.
11. Soboleva A.A., Iskakova G.S., Khasanova R.R. et al. The impact of Nordic walking trainings on social well-being of women at the age of 50–60. *SHS Web Conf*. 2016; 28:01097. DOI: 10.1051/shsconf/20162801097.
12. Park S.D., Yu S.H. The effects of Nordic and general walking on depression disorder patients' depression, sleep, and body composition. *J Phys Ther Sci*. 2015;27:2481–2485. DOI: 10.1589/jpts.27.2481.
13. Suija K., Pechter U., Kalda R. et al. Physical activity of depressed patients and their motivation to exercise: Nordic Walking in family practice. *Int J Rehabil Res*. 2009;32:132–138. DOI: 10.1097/MRR.0b013e32831e44ef.
14. Chenet A., Gosseume A., Wiertelwski S. et al. Efficacy of exercise training on multiple sclerosis patients with cognitive impairments. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59:e42. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.07.097.
15. Lee H.S., Park J.H. Effects of Nordic walking on physical functions and depression in frail people aged 70 years and above. *J Phys Ther Sci*. 2015;27:2453–2456. DOI: 10.1589/jpts.27.2453.
16. Stewart A., Wong K., Cachat J. et al. Neurosteroid vitamin D system as a nontraditional drug target in neuropsychopharmacology. *Behav Pharmacol*. 2010;21:420–426. DOI: 10.1097/FBP.0b013e32833c850f.
17. Eyles D.W., Liu P.Y., Joshi P. et al. Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development. *Neuroscience*. 2014;268:1–9. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.02.042.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Оценка эффективности комплексного физиотерапевтического лечебного подхода, направленного на стимуляцию процесса резорбции грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника

А.М. Ткачев<sup>1,2,3</sup>, А.В. Епифанов<sup>3</sup>, Д.М.Н. Е.С. Акарачкова<sup>4</sup>,  
А.В. Смирнова<sup>1</sup>, А.В. Илюшин<sup>3</sup>, К.М.Н. И.Е. Гордеева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Медицинский институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Клиника Ткачева, Волгоград

<sup>3</sup>Клиника Ткачева Епифанова, Москва

<sup>4</sup>Международное общество «Стресс под контролем», Москва

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность лечебных подходов, направленных на стимуляцию процесса резорбции грыжи у пациентов в остром периоде грыжи межпозвонковых дисков (ГМПД) поясничного отдела позвоночника.

**Материал и методы:** в исследование включен 101 пациент (50 женщин и 51 мужчина) с острым болевым синдромом ( $\geq 6$  баллов по ВАШ) в ноге вследствие ГМПД. Размер ГМПД исходно и в динамике оценивали на основании данных МРТ. Все пациенты получали габапентин в дозировке от 300 мг/сут до 2400 мг/сут с коррекцией дозы через 3 нед. и 8 нед.; проходили 12 последовательных ежедневных лечебных сессий иглорефлексотерапии и лазеротерапии на аппарате MLS M6. Через 12 нед. после окончания курса физиотерапевтического лечения проводили повторное МРТ-исследование, по результатам которого и на основании клинической картины выбрали один из трех вариантов дальнейшей тактики: 1) при отсутствии боли в конечности и уменьшении размеров ГМПД лечение прекращали; 2) при сохранении болевого синдрома лечение продолжали; 3) при отсутствии болевого синдрома, но сохранении признаков ГМПД по данным МРТ лечение продолжали. В случае продолжения лечения пациентам повторно проводили сеансы комплексной физиотерапии. Выполнение протокола продолжалось до тех пор, пока не устранялся болевой синдром и не наступала резорбция ГМПД.

**Результаты исследования:** после первого курса лечения критериям прекращения лечения удовлетворяли 26 (25,7%) пациентов, после второго курса — 47 (46,5%); после третьего — 22 (21,8%); 6 (5,9%) пациентам потребовался четвертый курс лечения. Скорость и интенсивность резорбции были прямо пропорциональны исходному размеру ГМПД. Средняя продолжительность резорбции грыжи составила 4,4 мес. Для уменьшения боли в ноге требовалось в среднем  $1320 \pm 50$  мг/сут габапентина в течение первых 12 нед. Пациентам, продолжавшим лечение после 12 нед., требовалось в среднем  $489 \pm 30$  мг/сут.

**Заключение:** лечение острой ГМПД с использованием комплексного физиотерапевтического подхода (иглорефлексотерапии и лазерной MLS-терапии), а также габапентина, позволяющего сохранить естественный воспалительный процесс, является эффективным и безопасным и приводит к уменьшению размеров ГМПД.

**Ключевые слова:** грыжа межпозвонковых дисков, спонтанный регресс грыжи диска, воспаление, габапентин, акупунктура.

**Для цитирования:** Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Оценка эффективности комплексного физиотерапевтического лечебного подхода, направленного на стимуляцию процесса резорбции грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника. РМЖ. 2021;5:11–16.

## ABSTRACT

Efficacy of complex physiotherapeutic approach to stimulate the resorption of lumbar disc herniation

A.M. Tkachev<sup>1,2,3</sup>, A.V. Epifanov<sup>3</sup>, E.S. Akarachkova<sup>4</sup>, A.V. Smirnova<sup>1</sup>, A.V. Ilyushin<sup>3</sup>, I.E. Gordeeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sergey Berezin Medical Institution, St. Petersburg

<sup>2</sup>Tkachev's Clinic, Volgograd

<sup>3</sup>Tkachev's and Epifanov's Clinic, Moscow

<sup>4</sup>International Society "Stress under Control", Moscow

<sup>5</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd Aim: to assess the efficacy of treatment approaches aimed at stimulating the resorption of lumbar disc herniation (LDH) in the acute stage of LDH, Volgograd

**Patients and Methods:** 101 patients (50 women and 51 men) with acute leg pain ( $\geq 6$  points by VAS scale) resulting from LDH were enrolled. Initial LDH size and its changes were measured by MRI. All patients received gabapentin (300–2400 mg daily, dose adjustment after 3 and 8 weeks). At baseline, all patients underwent 12 consecutive daily acupuncture and laser therapy (MLS M6, Beka, Russian Federation). 12 weeks after finishing physiotherapy, all patients underwent re-MRI. Further management strategy was based on MRI results and clinical presentation, i.e., to proceed to treatment (persistent pain or no pain but persistent LDH) or to stop treatment (the lack of pain and reduced LDH sizes). Patients who proceeded to treatment were prescribed with repeated complex physiotherapy. This protocol was followed until pain relief and LDH resorption.

**Results:** after the first, second, and third courses of physiotherapy, 26 patients (25.7%), 47 patients (46.5%), and 22 patients (21.8%), respectively, stopped the treatment. 6 patients (5.9%) required the fourth course of physiotherapy. The rate and level of LDH resorption were



directly proportional to LDH size at baseline. The mean LDH resorption period was 4.4 months. In the first 12 weeks, mean gabapentin dose to relieve leg pain was  $1320 \pm 50$  mg daily. Patients who proceeded to treatment required, on average,  $489 \pm 30$  mg daily.

**Conclusions:** acute LDH treatment using complex physiotherapy (acupuncture and MLS laser therapy) plus gabapentin that maintains natural inflammation is an effective and safe strategy that reduces the size of LDH.

**Keywords:** disc herniation, spontaneous resorption, inflammation, gabapentin, acupuncture.

**For citation:** Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Efficacy of complex physiotherapeutic approach to stimulate the resorption of lumbar disc herniation. *RMJ*. 2021;5:11–16.

## ВВЕДЕНИЕ

Чаще всего в лечении дискогенной радикулопатии, обусловленной грыжами межпозвоночных дисков (ГМПД), применяют консервативный подход [1]. В качестве препаратов первой линии современные рекомендации предлагают применять нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и парацетамол, в качестве препаратов второй линии — миорелаксанты, противоэпилептические препараты и антидепрессанты [2, 3]. При персистирующем болевом синдроме и неэффективности консервативного лечения выполняют эпидуральные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС), а на следующем этапе проводят хирургическое вмешательство. Однако как фармакотерапевтические, так и хирургические подходы характеризуются недостаточной эффективностью и разнообразными побочными эффектами [4].

Воспаление является основным защитным механизмом в организме и играет ключевую роль в поддержании гомеостаза. Воспаление — это защитная реакция в ответ на воздействие инфекции и на повреждение тканей. Местные и системные воспалительные реакции направлены на устранение патологических провоцирующих стимулов, а также на регенерацию и заживление поврежденных тканей [5]. Провоспалительные цитокины и нейротрофины обуславливают развитие болевого синдрома как посредством изменения активности ноцицептивных путей, так и в результате апоптоза клеток межпозвоночных ганглиев [6].

Парадокс, заключающийся в том, что в клиническом контексте воспаление, с одной стороны, необходимо для нормального заживления тканей, а с другой — оказывает негативное влияние на рядом расположенные ткани и нервные корешки и вызывает развитие болевого синдрома, привел к тому, что лечение пациентов с ГМПД, вероятно, идет в неконструктивном направлении. Все рекомендации относительно ГМПД направлены на облегчение болевого синдрома за счет подавления воспаления, препятствуя тем самым нормальному заживлению, — это и может объяснить неэффективность лечения и глобальность проблемы боли в спине [7].

Как показывают результаты визуализационных исследований, естественное течение ГМПД может заканчиваться спонтанной резорбцией. В 1984 г. F.C. Guinto et al. [8] сообщили о первом зарегистрированном случае спонтанной резорбции ГМПД поясничного отдела позвоночника. По данным исследований, такая динамика состояния может наблюдаться в 35–100% случаев ГМПД всех степеней [9, 10]. ГМПД ограничивается грануляционной тканью, содержащей новообразованные сосуды и инфильтрирующие ткань макрофаги. Предполагается, что наличие зоны неоваскуляризации и инфильтрация макрофагов играют ключевую роль в регрессе грыжи [11, 12]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) считается наилучшим методом визуализации материала диска и нервных корешков.

Однако исследований, посвященных спонтанной резорбции ГМПД, в т. ч. в России, проведено недостаточ-

но, в частности, отсутствуют данные о динамике размеров грыжи и длительности регресса.

**Цель исследования:** оценить эффективность лечебных подходов, направленных на стимуляцию процесса резорбции грыжи среди пациентов в остром периоде ГМПД поясничного отдела позвоночника.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолГМУ (протокол № 2125–2019 от 01.10.2019). До включения в исследование было получено письменное информированное согласие всех участников.

В исследование был включен 101 пациент (в т. ч. 51 мужчина) в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст  $47,9 \pm 12,6$  года) с острым корешковым болевым синдромом продолжительностью менее 6 нед.

**Критерии включения в исследование:** возраст пациентов от 20 до 70 лет; клинический диагноз ГМПД (по МКБ-10), подтвержденный данными КТ или МРТ; длительность болевого синдрома до 6 нед.; тяжесть болевого синдрома не менее 6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии невключения в исследование:** эпилепсия; тяжелые психические заболевания; выраженные когнитивные расстройства; тяжелые, декомпенсированные соматические заболевания; беременность или кормление грудью; наличие абсолютных показаний к хирургическому лечению; локальные инъекции стероидов в течение последних 4 нед.; операции по поводу ГМПД в поясничном отделе позвоночника в анамнезе; участие в других клинических исследованиях.

В рамках первичной консультации проводили тщательный сбор анамнеза болевого синдрома и физикальный неврологический осмотр. Затем пациентов подробно информировали о целях лечения, которое в конечном итоге должно было обеспечить уменьшение размера МПД. Достичь этого предполагалось за счет сохранения воспалительной реакции, которая представляет собой естественный этап заживления тканей, в то время как акупунктура и габапентин были призваны обеспечить адекватный контроль болевого синдрома, а лазеротерапия — повлиять на скорость резорбции путем стимуляции местных восстановительных процессов. Пациентам не рекомендовали использовать инъекции ГКС во время лечения. В случае сильной боли были рекомендованы прием НПВС (по требованию) — ибупрофен в дозе 200–400 мг после еды или целекоксиб в дозе 100–200 мг после еды, а также аппликация лидокаиновой пластыря (экспозиция 12 ч) кратким курсом в течение 1–5 дней. На этот период рекомендовали прием гастропротекторов (омепразол).

После подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании начинали курс лечения.

Первая часть лечебного протокола включала 12 последовательных ежедневных лечебных сессий, каждая из которых включала в себя беседу с врачом, коррекцию дозировки препарата (при необходимости), сеансы иглорефлексотерапии и лазеротерапии. Во время беседы с врачом пациенты обсуждали и оценивали по ВАШ текущую выраженность боли в ноге. Дозу габапентина корректировали в зависимости от выраженности боли — от 300 мг/сут до 1800 мг/сут. Препарат назначали на основании данных о его эффективности при нейропатическом компоненте болевого синдрома в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества по изучению боли [13]. Эффективность габапентина доказана при ДПН и ПГН, ТГН, фантомной боли, НБ после спинальной травмы, при радикулопатии, синдроме запястного канала и др. (сила рекомендаций А, класс доказательности I) [13, 14].

Иглорефлексотерапию проводили по стандартным и триггерным точкам в течение 20 мин. Далее проводили лазеротерапию в проекции ГМПД в течение 20 мин (MLS M6; многоволновая закрытая система, длина волн 808 нм и 905 нм). Данный лазер обладает обезболивающим эффектом и ускоряет восстановление тканей после повреждения [15].

После окончания курса лазеропунктуры больные продолжали прием габапентина в зависимости от выраженности боли — от 300 мг/сут до 1800 мг/сут. Через 3 нед. и 8 нед. пациентов приглашали на дополнительные консультации для коррекции дозы габапентина.

Через 12 нед. после окончания 12-дневного курса лечения проводили контрольное МРТ-исследование, по результатам которого и на основании клинической картины выбрали один из трех вариантов дальнейшей тактики:

- 1) при отсутствии боли в конечности и уменьшении размеров ГМПД лечение прекращали;
- 2) при сохранении болевого синдрома лечение продолжали;
- 3) при отсутствии болевого синдрома, но сохранении признаков ГМПД по данным МРТ лечение продолжали.

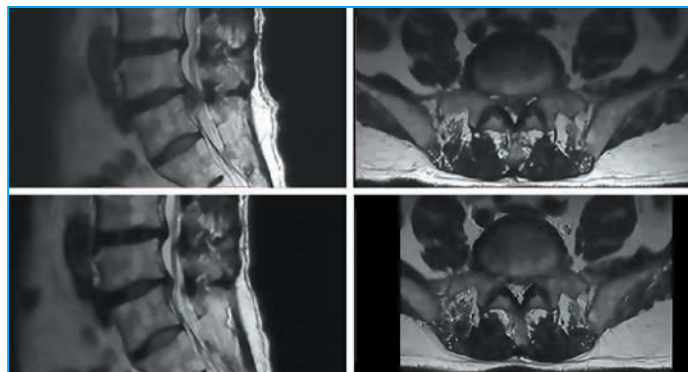
Затем пациенту проводили повторный курс лечения (12 сеансов иглорефлексотерапии и лазеротерапии) и еще через 12 нед. проводили контрольную МРТ. Выполнение протокола продолжалось до тех пор, пока не устранялся болевой синдром и не наступала резорбция ГМПД.

МРТ-исследования выполняли по стандартному протоколу на аппаратах Siemens Symphony или GE Sigma HDxt с напряженностью поля 1.5Тл в режиме T2 в сагиттальной проекции, захватывающей максимальную область ГМПД, которую выделяли инструментом «карандаш», от уровня задних краев прилегающих позвонков и по контуру грыжи. Измерения выполняли в квадратных миллиметрах, с применением программного обеспечения Nogos. Интенсивность боли в покое и при движении оценивали с помощью ВАШ.

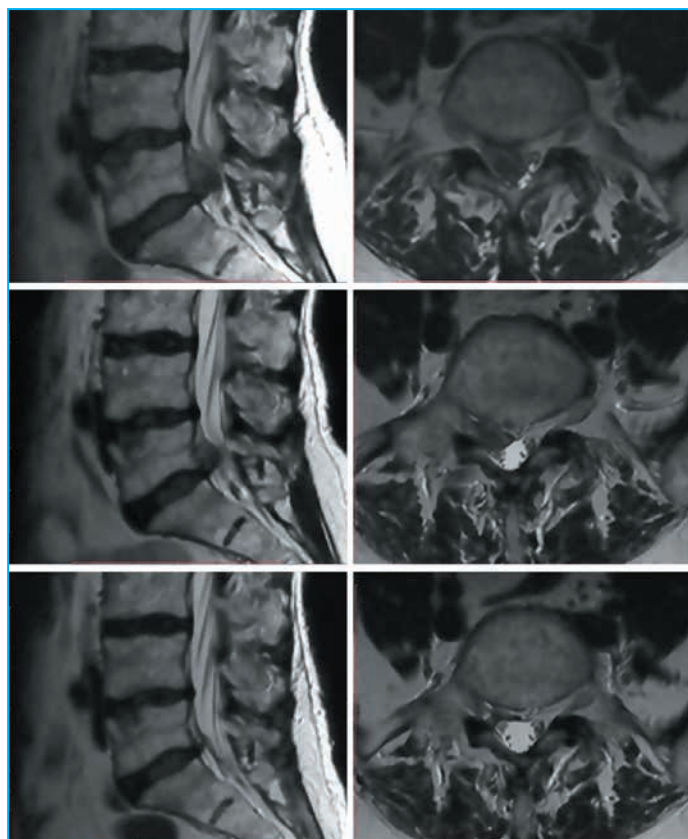
Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Microsoft Excel и статистического программного обеспечения SPSS 15.0 и Statistica 8.0 for Windows (StatSoftInc., США). Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M), стандартного отклонения ( $\pm$ SD) при нормальном распределении. По количественным и качественным порядковым признакам сопоставление проводили с использованием критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ . Показатели динамики резорбции ГМПД определяли методом Каплана — Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После проведения второго МРТ-исследования и оценки клинического состояния установили, что 26 (26,5%) пациентов удовлетворяли критериям прекращения лечения (1-я группа). После третьего МРТ-исследования лечение было завершено у 47 (47,9%) пациентов (2-я группа), после четвертого — у 18 (18,3%) пациентов (3-я группа). Только 6 (6,1%) пациентам потребовалось более длительное лечение, и полная резорбция ГМПД наблюдалась у них только после пятого МРТ-исследования (4-я группа) (рис. 1–4). Средняя продолжительность резорбции грыжи составила 4,4 мес.

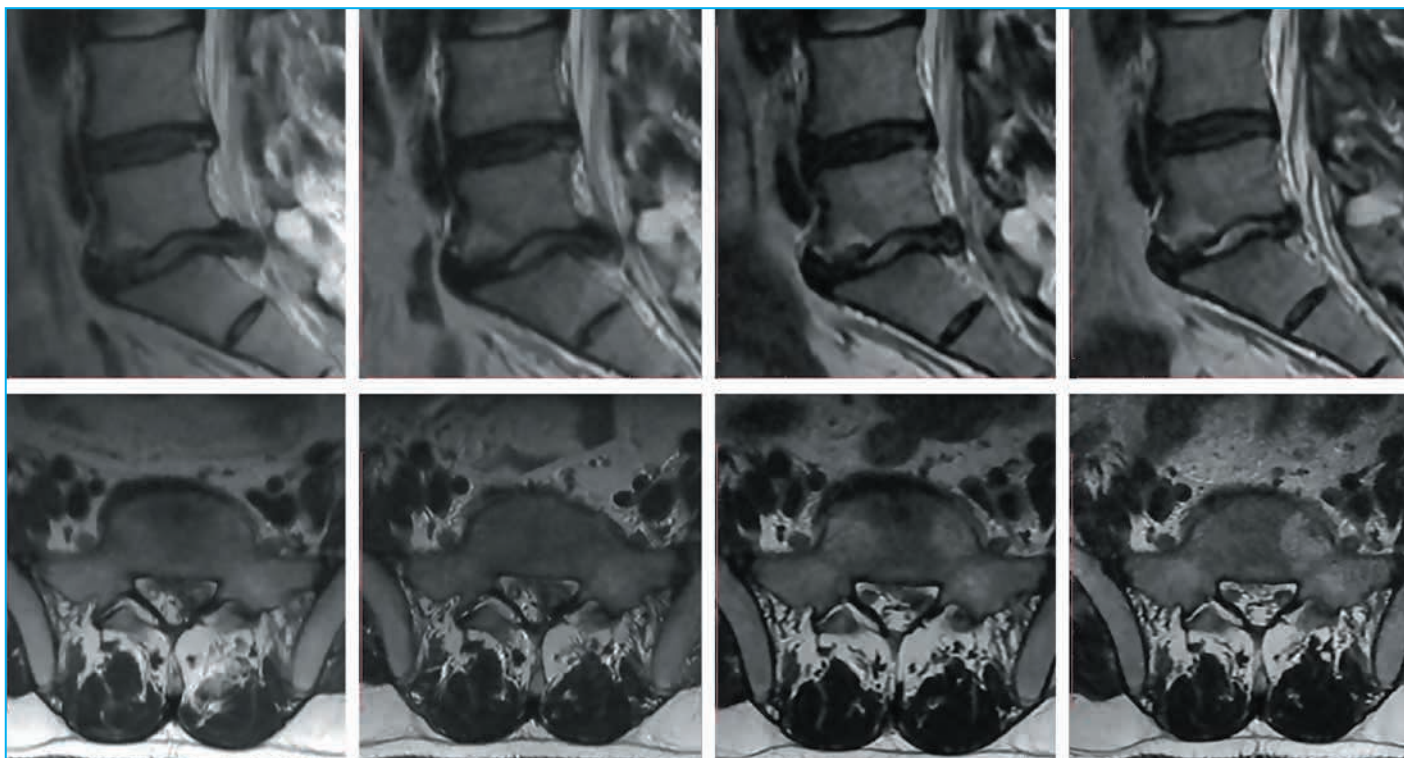


**Рис. 1.** Пациентка Л., 60 лет. До начала лечения боль в ноге оценивала в 6 баллов по ВАШ. Резорбция ГМПД произошла в течение 12 нед. лечения (1-я группа). Размер ГМПД до начала лечения — 87,99 мм<sup>2</sup>, при повторной МРТ — 37,65 мм<sup>2</sup>

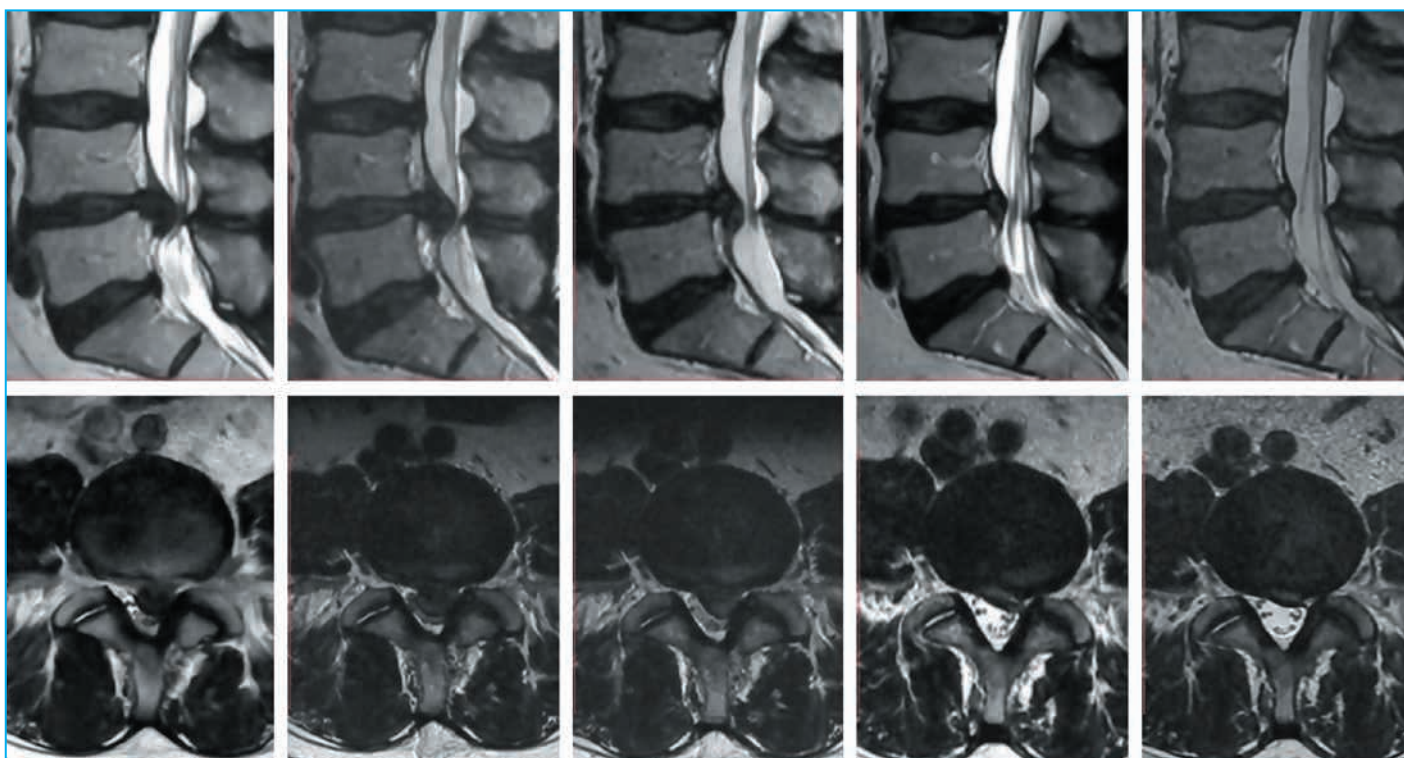


**Рис. 2.** Пациентка Ш., 55 лет. До начала лечения боль в ноге оценивала в 6 баллов по ВАШ. Резорбция ГМПД выявлена при третьей МРТ (2-я группа). Размер ГМПД до начала лечения — 272,4 мм<sup>2</sup>, при второй МРТ — 161,7 мм<sup>2</sup>, при третьей МРТ — 33,64 мм<sup>2</sup>





**Рис. 3.** Пациент М., 35 лет. До начала лечения боль в ноге оценивал в 7 баллов по ВАШ. Резорбция ГМПД выявлена при четвертой МРТ (3-я группа). Размер ГМПД до начала лечения — 148 мм<sup>2</sup>, при второй МРТ — 142 мм<sup>2</sup>, при третьей МРТ — 64,14 мм<sup>2</sup>, при четвертой МРТ — 39,84 мм<sup>2</sup>



**Рис. 4.** Пациент Л., 65 лет. До начала лечения боль в ноге оценивал в 7 баллов по ВАШ. Резорбция ГМПД выявлена при пятой МРТ (4-я группа). Размер ГМПД до начала лечения — 198,6 мм<sup>2</sup>, при второй МРТ — 226,4 мм<sup>2</sup>, при третьей МРТ — 164,1 мм<sup>2</sup>, при четвертой МРТ — 68,37 мм<sup>2</sup>, при пятой МРТ — 41,22 мм<sup>2</sup>

У пациентов, у которых полная резорбция грыжи отмечалась при втором или третьем МРТ-исследовании, исходные размеры ГМПД были меньше и составляли  $105 \pm 12$  мм<sup>2</sup> и  $108 \pm 11$  мм<sup>2</sup> соответственно ( $p > 0,05$ ). У пациентов с большей продолжительностью лечения, дошедших до четвер-

того МРТ-исследования, исходный размер ГМПД составлял в среднем  $136 \pm 25$  мм<sup>2</sup> (что в 1,29 и 1,26 раза больше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп;  $p < 0,05$ ). У пациентов, которым потребовалось пятое исследование, исходный размер ГМПД составлял в среднем  $166 \pm 28$  мм<sup>2</sup> (что в 1,58



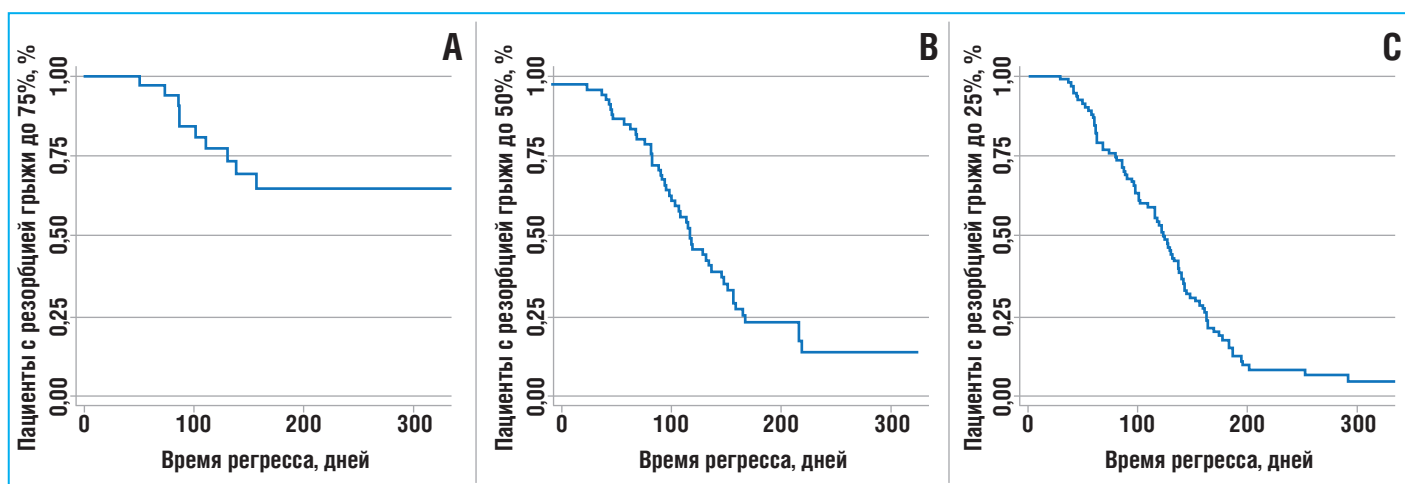


Рис. 5. Время, необходимое для резорбции ГМПД на 75% (А), на 50% (В) и на 25% (С)

и 1,54 раза больше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп;  $p < 0,05$ ). На рисунке 5 представлено время, требуемое для резорбции грыжи.

Полученные данные указывают на то, что исходный размер ГМПД позволяет прогнозировать длительность процесса резорбции. У пациентов с быстрой резорбцией, которая была зарегистрирована уже при втором МРТ-исследовании (12 нед.), отмечалось уменьшение размеров ГМПД со  $108 \pm 11$  мм<sup>2</sup> до  $47 \pm 8$  мм<sup>2</sup> (на 56%). В трех других группах размер ГМПД оставался стабильным в течение первых 12 нед. Затем регистрировалось уменьшение размеров грыжи, причем самая медленная динамика наблюдалась в группе, которой потребовалось проведение пятого МРТ-исследования. Размер грыжи на момент окончания исследования составил в среднем  $46,9 \pm 3,2$  мм<sup>2</sup>,  $50,3 \pm 6,1$  мм<sup>2</sup> и  $55,5 \pm 7,8$  мм<sup>2</sup> во 2, 3 и 4-й группах соответственно.

У всех пациентов отмечалась боль в ноге на момент начала исследования, средняя оценка по ВАШ составила  $6,1 \pm 2,7$  балла. Во всех группах отмечалось значительное уменьшение болевого синдрома.

Доза габапентина, требовавшаяся для уменьшения боли в ноге, составила в среднем  $1320 \pm 50$  мг/сут в течение первых 12 нед. В дальнейшем отмечалось резкое снижение дозы до  $489 \pm 30$  мг/сут у пациентов, которые продолжили лечение. Важно отметить, что пациентам с меньшими размерами ГМПД и более высокой скоростью резорбции для облегчения болевого синдрома требовалось в среднем  $1170 \pm 30$  мг/сут препарата, т. е. в 1,67 раза меньше, чем пациентам с большей продолжительностью лечения и большими размерами грыжи, которым требовалось в среднем  $1950 \pm 50$  мг препарата ( $p < 0,05$ ).

На исходном этапе исследования наименьшая выраженность болевого синдрома равнялась  $5,9 \pm 1,8$  балла и  $6,1 \pm 1,9$  балла и отмечалась у пациентов с наименьшей продолжительностью лечения, в то время как у пациентов с максимальной продолжительностью лечения исходная средняя оценка болевого синдрома по ВАШ составила  $7,2 \pm 2,1$  балла ( $p > 0,05$ ). На рисунке 6 представлена кривая Каплана — Майера, показывающая время регресса болевого синдрома, локализующегося в ноге.

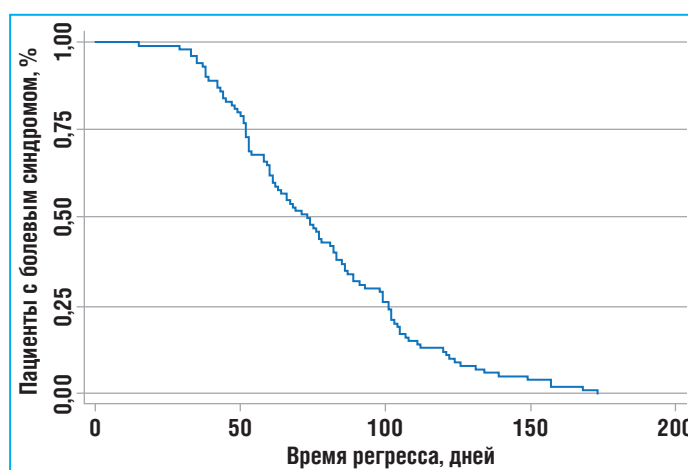


Рис. 6. Динамика регресса болевого синдрома (кривая Каплана — Майера)

является одной из наиболее частых причин потери трудоспособности [16], что в свою очередь ведет к серьезным психологическим и социальным последствиям для пациентов. Существуют данные о том, что до 84% взрослых людей испытывали боль в спине/ноге хотя бы раз в жизни [17].

Результаты современных исследований позволяют предполагать, что ГМПД может со временем подвергаться спонтанному регрессу без хирургического вмешательства. Частота спонтанной резорбции у пациентов с ГМПД варьирует в зависимости от метода исследования, способов визуализации, критериев включения, периода наблюдения, морфологической классификации грыжи дисков и классификации степени регресса грыжи. Резорбция наступает в 35–100% случаев [18]. R.T. Venson et al. [19] выявили полную резорбцию и стойкое улучшение у 83% (29 из 35) пациентов с большими ГМПД ( $3,7 \pm 1,1$  см<sup>3</sup>) в течение 23,2 мес. на фоне консервативного лечения НПВС [19].

Н. Komori et al. [20] продемонстрировали частичный регресс ГМПД у 30,7% (8 из 26) пациентов и отсутствие случаев полной резорбции грыжи в течение периода наблюдения продолжительностью в среднем 6,3 мес. на фоне консервативного лечения НПВС.

В исследовании E. Takada et al. [21] уменьшение размера грыжи более чем на 50% отмечено у всех 17 (100%) пациентов в течение 2 лет наблюдения на фоне консервативного лечения (постельный режим, НПВС, эпидураль-

## ОБСУЖДЕНИЕ

Болевой синдром, связанный с ГМПД, представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, так как

ные блокады) [21]. Можно предположить, что полная резорбция могла бы наступить при более длительном периоде наблюдения. С.С. Chiu et al. сообщили о том, что экструзия и секвестрация грыжи являются прогностическими факторами спонтанного регресса ГМПД. Авторы продемонстрировали, что частота регресса ГМПД при наличии признаков экструзии и секвестрирования была в 7,8 раза выше, чем при протрузии МПД [9].

В то же время другие исследования резорбцию грыжи регистрировали значительно реже. Так, в течение 8-летнего наблюдения за 106 пациентами с ГМПД грыжи уменьшились у 17,5% пациентов, увеличились — у 12,5%, сохранили размер — у 65%, а у 5% пациентов изменения размеров были спорные [22].

В недавно проведенном метаанализе, включавшем 11 когортных исследований, авторы продемонстрировали, что общая распространенность резорбции ГМПД составляет около 66,66%. Среднее время резорбции грыжи составило  $15 \pm 5$  мес. [23].

В исследовании, проведенном В. Kesikburun et al. [24], показано, что из 40 пациентов у 30 (75%) наблюдалась полная резорбция ГМПД и максимальное улучшение по шкалам ВАШ и Освестри, у 6 (15%) — частичная резорбция со значимым улучшением по шкале Освестри и у 4 (10%) человек не произошло резорбции и не наблюдалось клинического улучшения (все пациенты проходили различные курсы консервативного лечения) [24].

В Японии частота спонтанной резорбции составила 62,58%, что близко к среднему уровню. В Великобритании данный показатель оказался еще выше — 82,94%. От стандартов лечения, принятых в разных странах, зависит частота резорбции ГМПД на фоне консервативного лечения. Консервативное лечение может снижать число осложнений, облегчать страдания, снижать экономическое бремя для пациентов и повышать их качество жизни [25, 26]. В связи с высокой распространенностью спонтанного регресса ГМПД на фоне консервативного лечения необходимо дальнейшее изучение этого явления.

В проведенном нами исследовании после резорбции грыжи болевой синдром в ноге ни у кого из пациентов не сохранился, показатель по ВАШ у всех достиг нуля. Скорость выздоровления была напрямую связана с размером ГМПД. Показано, что ГМПД с наибольшими размерами требовали более длительного времени для резорбции, и чем больше размеры ГМПД, тем более выражен болевой синдром. Среднее время резорбции ГМПД у пациентов в исследовании составило 4,4 мес. Потребность в габапентине была наиболее высокой на этапе начала лечения и постепенно снижалась по мере уменьшения выраженности болевого синдрома до полной отмены препарата. Побочных реакций в ходе лечения не отмечено.

Ни один из пациентов, включенных в исследование, не был направлен на хирургическое лечение, что позволяет говорить о предотвращении необходимости в хирургическом вмешательстве.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что комплексное лечение, включающее габапентин, позволяющий сохранить естественный воспалительный процесс, иглорефлексотерапию и высокоинтенсивную лазерную терапию с использованием аппара-

та MLS М6, является эффективным и безопасным. Считаем, что основа консервативного лечения ГМПД — это четкое информирование пациентов о доброкачественности их заболевания и предоставление реального опыта, подкрепляющего, что положительный результат может быть достигнут без применения хирургических методов. Данный опыт и быстрое клиническое улучшение при правильном ведении таких больных активно изменяют страхи и опасения пациентов, формируют хорошую приверженность рекомендациям врача. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований для того, чтобы определить, следует ли заменить традиционное, подавляющее воспаление лечение с использованием НПВС и инъекций ГКС на терапию, направленную на стимулирование естественной резорбции грыжи и облегчение болевого синдрома с помощью фармакологических средств, не подавляющих воспаление.

## Литература

1. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:514–530. DOI: 10.7326/M16-2367.
2. Buchbinder R., van Tulder M., Oberg B. et al. Low back pain: a call for action. *Lancet.* 2018;391(10137):2384–2388. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30488-4.
3. Foster N.E., Anema J.R., Cherkov D. et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet.* 2018;391(10137):2368–2383. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30489-6.
4. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
5. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014;58(4):4–16. [Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part IV. A dynamics of the process. Pathological physiology and experimental therapy. 2014;58(4):4–16 (in Russ.).]
6. Alessandri A.L., Sousa L.P., Lucas C.D. et al. Resolution of inflammation: mechanisms and opportunity for drug development. *Pharmacol Ther.* 2013;139(2):189–212. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.04.006.
7. Clark S., Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet.* 2018;391(10137):2302. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30725-6.
8. Guinto F.C. Jr, Hashim H., Stumer M. CT demonstration of disk regression after conservative therapy. *Am J Neuroradiol.* 1984;5(5):632–633.
9. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H. et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2015;29(2):184–195. DOI: 10.1177/0269215514540919.
10. Tkachev A., Smirnova A., Archakov D. The phenomenon of temporary increase of herniated disc on dynamic MRI j control. *The Spine Journal.* 2018;18(8):154. DOI: 10.1016/j.spinee.2018.06.565.
11. Haro H., Shinomiya K., Komori H. et al. Upregulated expression of chemokines in herniated nucleus pulposus resorption. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996;21(14):647–652. DOI: 10.1097/00007632-199607150-00006.
12. Kato T., Haro H., Komori H., Shinomiya K. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc. *J Orthop Res.* 2004;22(4):895–900. DOI: 10.1016/j.orthres.2003.11.008.
13. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли.* 2018;4(58):5–41. [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines for diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. *Russian Journal of Pain.* 2018;4(58):5–41 (in Russ.).]
14. Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R. et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(10):661–669. DOI: 10.2165/11536200-000000000-00000.
15. Svobodova B., Kloudova A., Ruzicka J. et al. The effect of 808 nm and 905 nm wavelength light on recovery after spinal cord injury. *Sci Rep.* 2019;9:7660. DOI: 10.1038/s41598-019-44141-2.
16. Кадырова Л.Р., Акарачкова Е.С., Керимова К.С. и др. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. *РМЖ.* 2018;26(7):28–32. [Kadyrova L.R., Akarachkova E.S., Kerimova K.S. et al. Multidisciplinary approach to patient with chronic pain. *Russian Medical Journal.* 2018;26(7):28–32 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями

Д.м.н. А.В. Наумов, В.И. Мороз, к.м.н. Т.М. Маневич

Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** хроническая боль у пожилых связана с увеличением частоты падений. Главной проблемой лечения боли у пациентов старших возрастных групп является действие лекарственных средств на функциональный статус и автономность пациентов.

**Цель исследования:** изучить роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями.

**Материал и методы:** в исследование включено 60 пациентов с хроническим болевым синдромом и падениями в анамнезе, разделенных на 2 группы по 30 человек. Пациенты основной группы получали комплексное лечение, включавшее стандартную терапию хронической боли (габапентин, колекальциферол, диклофенак, омепразол — при приеме диклофенака), а также витамины группы В в комбинации с уридином и холином по 1 драже в сутки. В группе сравнения пациенты получали только стандартную терапию хронической боли. Через 2 мес. лечения оценивали интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), шкале WOMAC, особенности физического функционирования, выраженность нейропатического компонента боли, риск падений.

**Результаты исследования:** положительная динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома по ВАШ и по разделу А шкалы WOMAC в основной группе была достоверно более выраженной, чем в группе сравнения. Кроме того, в основной группе на фоне терапии в большей степени уменьшилось время, необходимое для 5 подъемов со стула, а также время, требуемое для выполнения теста «Встань и иди». Более существенная динамика в виде увеличения суммы баллов краткой батареи тестов физического функционирования также отмечена в основной группе. Комплексное лечение скелетно-мышечной боли обеспечило достоверное снижение риска падений.

**Заключение:** прием препарата, содержащего витамины группы В, уридин и холин, в составе комплексной терапии скелетно-мышечной боли позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома, клинические проявления нейропатической боли и снизить риск падений у пациентов старше 60 лет с хроническим болевым синдромом.

**Ключевые слова:** хронический болевой синдром, скелетно-мышечная боль, падения, нейропатическая боль, температурная чувствительность.

**Для цитирования:** Наумов А.В., Мороз В.И., Маневич Т.М. Роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями. РМЖ. 2021;5:17–22.

## ABSTRACT

**Complex medication containing B vitamins, uridine, and choline for chronic pain management in patients who fall**  
A.V. Naumov, V.I. Moroz, T.M. Manevich

Russian Research Clinical Center for Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Background:** chronic pain in elderly patients is associated with the increased rate of falls. Drug effects on the functional status and autonomy are the key issue of pain management in elderly patients.

**Aim:** to assess the efficacy of a complex medication containing B vitamins, uridine, and choline for chronic pain management in patients who fall.

**Patients and Methods:** this study included 60 patients with chronic pain and falls. These patients were divided into two groups (30 patients each). Study group patients received complex treatment including standard therapies for chronic pain (i.e., gabapentin, cholecalciferol, diclofenac, and omeprazole) and B vitamins in combination with uridine and choline (one dragee daily). Control group patients received standard therapies for chronic pain only. After two months, pain severity measured by VAS and WOMAC scales, physical functioning, the severity of neuropathic pain component, and the risk of falls were evaluated.

**Results:** pain reduction, as demonstrated by VAS and WOMAC scores was more significant in the study group compared to the controls. Moreover, the treatment resulted in more significant reduction of time for five rises from the chair and timed up and go test. More significant changes, as demonstrated by increased score of the Short Physical Performance Battery were also seen in the study group. Complex treatment for musculoskeletal pain resulted in a significant reduction in the risk of falling.

**Conclusions:** a medication containing B vitamins, uridine, and choline as a component of the complex treatment for musculoskeletal pain reduces pain severity, clinical manifestations of neuropathic pain, and the risk of falling in patients over 60 with chronic pain.

**Keywords:** chronic pain, musculoskeletal pain, falls, neuropathic pain, thermoesthesia.

**For citation:** Naumov A.V., Moroz V.I., Manevich T.M. Complex medication containing B vitamins, uridine, and choline for chronic pain management in patients who fall. RMJ. 2021;5:17–22.



## ВВЕДЕНИЕ

Согласно World Population Prospects 2019 г. в последние десятилетия в мире наблюдается тенденция старения населения: увеличиваются средняя продолжительность жизни и доля населения в возрасте старше 60 лет. Это ведет к увеличению числа возраст-ассоциированных заболеваний, с которыми связаны различные гериатрические синдромы. Одними из распространенных гериатрических синдромов, помимо старческой астении, являются хронический болевой синдром и синдром падений [1, 2].

Наибольшее значение имеет влияние хронической боли на риск летального исхода. Так, в метаанализе G.J. Macfarlane et al. [3] относительный риск (ОР) смерти от всех причин, при наличии болевых синдромов, составил 2,43 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,17–2,72), при этом в структуре причин смертности ОР кардиоваскулярных причин был 1,63 (95% ДИ 0,98–2,70), респираторных — 1,70 (95% ДИ 0,45–6,45), онкологических — 1,51 (95% ДИ 1,06–2,13) [3].

Оценка распространенности хронической боли в старших возрастных группах представляется сложной задачей по причине крайней разнородности включенных в исследование крайний анализ популяций, которые демонстрируют встречаемость в интервале 27–86% [4]. Более высокие показатели распространенности представлены в исследованиях, включающих популяцию интернатов и гериатрических госпиталей, менее высокие — в исследованиях, оценивающих общую популяцию лиц в возрастном интервале 60–110 лет.

Оценка средней продолжительности хронической боли у пациентов старших возрастных групп также является крайне вариабельной. Ряд авторов указывают сроки 3–6 лет [5], однако отдельные клинические наблюдения в гериатрической практике показывают длительное течение хронической боли — до 25–30 лет [6].

Механизмы развития и патогенез хронической боли у пациентов старших возрастных групп имеют ряд особенностей. С одной стороны, патогенетические механизмы обусловлены физиологическими изменениями у пожилых людей, такими как уменьшение количества нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляной кислоты, серотонина, норадреналина и ацетилхолина), сокращение числа периферических ноцицептивных нейронов, увеличение болевой порога и снижение синтеза эндогенных опиоидов. С другой стороны, причиной боли выступает гомеостеноз, развивающийся при старении, который заключается в потере гомеостатического резерва различных систем органов, проявляющейся как снижение функции печени и почек, уменьшение мышечной массы, что приводит к увеличению риска падений, снижению аппетита, нарушениям сна, депрессии, гериатрическому делирию, возбуждению и в целом — к утяжелению старческой астении [7].

Наиболее частые причины хронической боли у пожилых пациентов — скелетно-мышечные заболевания вследствие дегенеративных изменений позвоночника и остеоартрита. Другими распространенными причинами являются нейропатия, ишемическая боль, боль при онкологических заболеваниях и при некоторых видах терапии последних [8]. Следует отметить, что у пожилых женщин хроническая боль зачастую обусловлена компрессионными переломами тел позвонков на фоне остеопороза.

Падения являются одной из самых распространенных причин инвалидизации и смерти людей старше 60 лет в России [9]. Среди факторов риска падений выделяют немодифицируемые, частично модифицируемые и модифицируемые. Хронический болевой синдром относится к частично модифицируемым факторам риска падений [10], он ограничивает подвижность пациента, в результате снижается функциональная активность и мышечная сила (развивается саркопения), что и приводит к падениям [11]. Как уже упоминалось выше, хроническая боль у пожилых связана с увеличением частоты неблагоприятных исходов, в т. ч. функциональных нарушений, падений, депрессии и нарушений сна.

Лечение боли у пожилых значительно отличается от лечения людей в молодом возрасте. Сопутствующие хронические заболевания затрудняют оценку и лечение боли у пожилых. Кроме того, пожилые люди по-разному реагируют на различные методы лечения, обычно с меньшей эффективностью и более тяжелыми побочными реакциями, включая дополнительные риски полипрагмазии и зависимости. В дополнение к этому большинство пожилых людей, проживающих в домах престарелых, имеют ту или иную степень когнитивных нарушений, которые влияют на их способность сообщать о боли, что приводит к неадекватной оценке и лечению. Кроме того, отсутствуют научно обоснованные руководства по лечению хронической боли у пожилых людей, поскольку исследования, как правило, в большей степени ориентированы на молодых пациентов.

Главная проблема лечения боли в старших возрастных группах заключается в воздействии лекарственных средств на функциональный статус и автономность пациентов. Так, известно, что использование габапентиноидов при терапии нейропатической боли может быть связано с нарушением мобильности и увеличением риска падений у больных старше 60 лет.

**Цель исследования:** изучить роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное проспективное неконтролируемое исследование в параллельных группах. Для оценки влияния комплексного лечения хронической скелетно-мышечной боли на гериатрический статус и синдром падений среди пациентов отделения гериатрической терапии Российского геронтологического научно-клинического центра было отобрано 60 пациентов с падениями в анамнезе. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения в исследование:** возраст старше 60 лет, наличие хронической скелетно-мышечной боли, нейропатическая боль и хотя бы одно падение в течение последнего года.

**Критерии невключения в исследование:** отсутствие согласия на участие в исследовании, деменция.

Пациенты были разделены на 2 группы, основную и группу сравнения, по 30 человек, сопоставимые по возрасту, половому составу, клиническим и функциональным показателям (табл. 1).

Пациенты основной группы в течение 2 мес. получали стандартную терапию хронической боли (габапентин

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Возраст, лет	75,67±6,45	74,83±9,38
Женщины	25 (83,3%)	25 (83,3%)
Индекс Чарлсона	5,33±1,27	5,8±1,66
Индекс коморбидности	7,2±3,4	7,06±2,46
Количество гериатрических синдромов	7,9±2,9	7,41±1,99
Количество баллов по шкале «Возраст не помеха»	3,77±1,54	3,43±1,64
Количество баллов по шкале Бартела	90,66±9,3	91,33±8,14
Количество баллов по SPPB	7,13±3,44	7,8±2,75
Интенсивность болевого синдрома по ВАШ	49,1±19,47	50,16±22,49
Длительность болевого синдрома, лет	10,05±6,83	9,58±6,57
Количество баллов по шкале DN4	4,23±1,08	4,36±1,3
Среднее количество падений за предшествующий год	2,26±2,08	2,26±1,73

300 мг на ночь, колекальциферол 2000 МЕ, диклофенак 25 мг при боли выше 50 по ВАШ, омепразол 20 мг (при приеме диклофенака), а также витамины группы В в комбинации с уридином и холином (биологическую активную добавку (БАД) Нейроспан Форте комплекс: 150 мг уридина монофосфата, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевая кислота, холин) 1 драже в сутки. В группе сравнения пациенты получали только стандартную терапию хронической боли.

После 2 мес. терапии проведена повторная оценка интенсивности болевого синдрома, выраженности нейропатического компонента боли, риска падений.

#### Методы исследования

##### 1. Клинические методы.

1.1. Сбор жалоб и анамнеза, включая лекарственный анамнез и анамнез падений.

1.2. Объективный осмотр.

1.3. Оценка хронического болевого синдрома (длительность остеоартрита и хронического болевого синдрома, боли во время обострения, интенсивность болевого синдрома по ВАШ и WOMAC, функциональный статус больного сустава по шкале WOMAC).

1.4. Оценка синдрома старческой астении при помощи шкалы «Возраст не помеха».

1.5. Комплексная гериатрическая оценка с использованием шкал Бартела и Лоутона, MNA, теста «Встань и иди», краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) (5 подъемов со стула; определение скорости ходьбы; тандемные тесты — стопы вместе, полутандемное положение, тандемное положение; тест на равновесие — устойчивость на правой ноге и на левой ноге). Синдром старческой астении устанавливался: 1) при 5 баллах и более по тесту «Встань и иди» и 2) суммарно при 3–4 баллах по тесту «Возраст не помеха» и 7 баллах и менее по КБТФФ.

1.6. Оценка когнитивного статуса с помощью шкалы MMSE и теста рисования часов для исключения деменции.

1.7. Оценка синдрома падений (по шкале Морзе, шкале самооценки риска падений), бытовых факторов риска падений, оценка количества падений в течение последнего года и их исхода анамнестически.

##### 2. Лабораторные исследования.

2.1. Клинический анализ крови.

2.2. Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин (определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле SKD-EPI), глюкоза, мочевины, билирубин общий и прямой, общий холестерин, аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ), С-реактивный белок).

##### 3. Инструментальные исследования.

3.1. Кистевая динамометрия на аппарате «Силач» ДМЭР-120 (Россия).

3.2. Термосенсометрия на термосенсотестере ТСТ-01 (Россия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel для Mac 2018 г., версия 16.18. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения. Достоверность различий между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома по ВАШ и по разделу А шкалы WOMAC и уменьшения трудностей при выполнении повседневных дел по разделу С шкалы WOMAC, которая статистически значимо была более выражена в основной группе (табл. 2).

Таблица 2. Динамика интенсивности болевого синдрома, подвижности и выполнения повседневных дел после 2 мес. терапии

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Динамика, абс.	Динамика, %	Динамика, абс.	Динамика, %
Боль по ВАШ	-21,33	45,4	-19,33	37,8*
Боль по разделу А шкалы WOMAC	-49,67	45,8	-44,47	34,6*
Подвижность суставов по разделу В шкалы WOMAC	-28,66	51	-27,89	50,8
Выполнение повседневной деятельности по разделу С шкалы WOMAC	-232,33	45,1	-203,83	38,5*

**Примечание.** Здесь и в табл. 3–5: \* — статистическая значимость различий между группами при  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Динамика выполнения тестов физического функционирования

Тест	Основная группа			Группа сравнения		
	Исходно	Через 2 мес.	Динамика, %	Исходно	Через 2 мес.	Динамика, %
Тест «Встань и иди», с	13,73	11,95	12,9	11,77	10,28	12,7
Время, необходимое для 5 подъемов со стула без помощи рук, с	16,93	19,1	13	14,88	13,39	10*
Скорость ходьбы, м/с	0,77	0,82	6,5	0,84	0,89	5,9
Сумма баллов по КБТФФ	7,13	8,13	14	7,8	8,23	5,5*
Кистевая динамометрия, Н	22,54	23,73	4,9	23,34	23,6	1,1*

При этом достоверной разницы во влиянии на утреннюю скованность и подвижность суставов при оценке по разделу В шкалы WOMAC не получено.

В ходе исследования в обеих группах оценивалось влияние комплексной терапии хронического болевого синдрома на выполнение тестов физического функционирования, отражающих тяжесть гериатрических синдромов. Выявлено, что в основной группе на фоне терапии достоверно в большей степени уменьшалось время, необходимое для 5 подъемов со стула и для выполнения теста «Встань и иди». Увеличение скорости ходьбы в обеих группах было равнозначным. Также отмечена достоверная статистически значимая положительная динамика в виде увеличения суммы баллов по КБТФФ и результатов кистевой динамометрии в основной группе в отличие от группы сравнения (табл. 3).

В основной группе выявлено более выраженное уменьшение нейропатической боли как по шкале DN4 (26% против 19%,  $p < 0,05$ ), так и по шкале LANSS (16,3% против 12,1%,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

О степени повреждения нервного волокна судили на основании динамики выраженности нейропатии путем оценки изменений температурной чувствительности. В основной группе выявлено достоверно более выраженное улучшение тепловой и холодовой чувствительности, а также повышение болевого порога на кистях при действии тепла и холода (табл. 4).

Аналогичная тенденция отмечена в динамике температурной чувствительности и болевого порога при действии тепла и холода на стопах (см. табл. 4).

В ходе сравнения динамики риска падений между группами выявлено, что прием БАД, содержащей комплекс витаминов группы В и аналоги пиримидина, в составе комплексной терапии скелетно-мышечной боли достоверно снижает риск падений у пациентов с хронической скелетно-мышечной болью (табл. 5). Также стоит отметить, что за время наблюдения ни один из пациентов не упал.

При оценке безопасности терапии изменений лабораторных показателей (АсАТ, АлАТ, креатинин, СКФ, холестерин, билирубин) не выявлено. Нежелательных эффектов терапии не зарегистрировано. Ни один пациент не отказался от терапии и не выбыл из исследования по какой-либо другой причине.

Таким образом, установлено, что использование препарата, содержащего витамины группы В, уридин и холин, в комплексной терапии хронической боли у пациентов с гериатрическими синдромами может повышать эффективность лечения. В исследовании М. Okada [12] установлено, что уридин является агонистом пуринергических рецепторов типа P2Y и обладает антиноцицептивным действием. Кроме того, доказано положительное влияние уридина

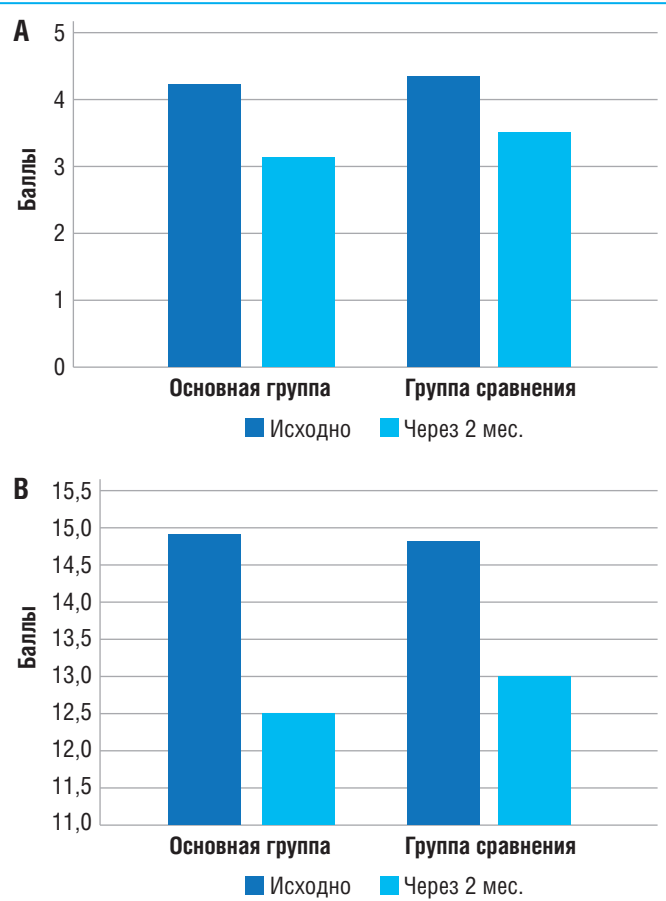


Рис. 1. Динамика клинических симптомов нейропатии по шкале DN4 (А) и по шкале LANSS (В)

на восстановление нервного волокна [13–18] и на эффективность лечения [19] при применении его в комплексной терапии нейропатической боли. Нами также установлено, что использование уридинсодержащего препарата позволяет эффективнее увеличить чувствительность нервных волокон в сравнении с комплексной терапией без применения уридина. В проведенном нами исследовании включение комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина, помимо повышения эффективности обезболивающей терапии, привело к улучшению показателей физического функционирования и снижению риска падений у гериатрических пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия хронической боли у пациентов старших возрастных групп, включающая нестероидные противовоспалительные препараты, колекальциферол, ан-



# ➤ Нейроспан КОМПЛЕКС

Новая жизнь поврежденным нервам



Рекомендации по применению:  
взрослым по 1 капсуле 1 раз в день



Рекомендации по применению:  
взрослым по 2 таблетки 2-3 раза в день

## Нейроспан

КОМПЛЕКС >>>>

**ФОРТЕ**

✓ Уридинмонофосфат (150 мг)

✓ Холин

✓ Фолиевая кислота

✓ Витамины В1, В6, В12

## Нейроспан

КОМПЛЕКС >>>>  
для нервных волокон

✓ Уридинмонофосфат (50 мг)

✓ Фолиевая кислота

✓ Витамин В12

**КОМПОНЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ, СПОСОБСТВУЮТ:**

- Восстановлению поврежденных нервных волокон
- Уменьшению неприятных и болевых ощущений в теле
- Улучшению чувствительности нервных волокон\*



**Квадрат-С**  
сила в квадрате

ООО «Квадрат-С» РФ, 115230, г. Москва,  
Хлебозаводский пр-д., д. 7, стр. 10  
Тел.: 8 (495) 230-01-17

[neurospan.ru](http://neurospan.ru)

СГР Нейроспан Форте комплекс для нервных волокон RU.77.99.11.003.R.001297.04.21 от 15.04.2021 ТУ 10.89.19-130-66999749-2020, Нейроспан комплекс для нервных волокон RU.77.99.11.003.R.003502.10.20 от 23.10.2020 ТУ 10.89.19-090-66999749-2020  
\*ОЦЕНКА РОЛИ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В, УРИДИНА И ХОЛИНА (НЕЙРОСПАН КОМПЛЕКС ФОРТЕ) В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ, А.В. Наумов, В.И. Мороз, 2020, ОСП РГНЦК ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

**Таблица 4.** Динамика показателей температурной чувствительности на кистях и стопах

Термосенсометрия	Основная группа		Группа сравнения	
	Динамика, абс.	Динамика, %	Динамика, абс.	Динамика, %
<b>Кисти</b>				
Тепловая чувствительность	-0,95	2,7	-0,85	2,3*
Тепловая боль	-2,8	6,24	-1,47	3,3
Холодовая чувствительность	+0,48	1,7	+0,39	1,4*
Холодовая боль	+2,7	36,6	+2,2	16,3
<b>Стопы</b>				
Тепловая чувствительность	-1,4	3,7	-0,47	1,2*
Тепловая боль	-2,3	4,8	-1,5	3,1
Холодовая чувствительность	+0,37	1,3	+0,22	0,79*
Холодовая боль	+2,9	27,3	+2,5	20,7*

**Таблица 5.** Динамика риска падений на фоне терапии скелетно-мышечной боли

Шкала	Основная группа		Группа сравнения	
	Динамика, абс.	Динамика, %	Динамика, абс.	Динамика, %
Шкала Морзе	4	10	3,33	8,6*
Шкала самооценки риска падений	2,03	31,1	1,71	25,7*

тиконвульсанты, обеспечивает достоверный обезболивающий эффект в течение 2 мес. Включение в терапию препарата, содержащего витамины группы В, уридин и холин, увеличивает обезболивающий эффект, в большей степени устраняет выраженность невропатической боли и достоверно увеличивает чувствительность нервных волокон (оценка с помощью количественной термосенсометрии).

Более того, в ходе исследования установлено, что эффективное лечение хронической боли у пациентов с гериатрическими синдромами влияет и на тяжесть последних. Так, при снижении интенсивности болевого синдрома увеличивается скорость ходьбы, повышается суммарный балл КБТФФ, уменьшается риск падений. При этом при использовании препарата, содержащего витамины группы В, уридин и холин, увеличивается позитивный эффект обезболивающей терапии в отношении гериатрического статуса пациентов.

### Благодарность

Редакция благодарит ООО «Квадрат-С» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

### Литература

- Vu T., Finch C.F., Day L. Patterns of comorbidity in community-dwelling older people hospitalised for fall-related injury: a cluster analysis. *BMC Geriatrics*. 2011;11:45. DOI: 10.1186/1471-2318-11-45.
- Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Влияние ортостатической артериальной гипотензии на показатели функционального статуса у лиц пожилого и старческого возраста. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):27–30. [Sharashkina N.V., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. The effects of orthostatic hypotension on functional status parameters in elderly and very elderly people. *Doctor.Ru*. 2019;2(157):27–30 (in Russ.).]
- Macfarlane G.J., Barnish M.S., Jones G.T. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1815–1822. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211476.
- Larsson C., Hansson E., Sundquist K. et al. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(4):317–325. DOI: 10.1080/03009742.2016.1218543.
- Leung Y.-Y., Teo S.L., Chua M.B. et al. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16:693–700. DOI: 10.1111/ggi.12539.
- Makris U.E., Abrams R.C., Gurland B., Reid M.C. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(8):825–836. DOI: 10.1001/jama.2014.9405.
- Shega J.W., Dale W., Andrew M. et al. Persistent pain and frailty: a case for homeostasis. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:113–117. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03769.x.
- Dziechciaż M., Balicka-Adamik L., Filip R. The problem of pain in old age. *Ann Agric Environ Med*. 2013; Spec no 1:35–38.
- Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Косульникова Е.Н. Падения как гериатрический синдром и методы их профилактики. *Фармагека*. 2014;10(2):40–43. [Safonova J.A., Zotkin E.G., Kosulnikova E.N. Falls as a geriatric syndrome and methods of their prevention. *Farmateka*. 2014;10(2):40–43 (in Russ.).]
- Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г. Синдром падений в пожилом и старческом возрасте. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):342–346. [Safonova Yu.A., Zotkin E.G. The syndrome of falls in elderly. *Advances in Gerontology*. 2016;29(2):342–346 (in Russ.).]
- Leveille S.G., Bean J., Ngo L. et al. The pathway from musculoskeletal pain to mobility difficulty in older disabled women. *Pain*. 2007;128(1–2):69–77. DOI: 10.1016/j.pain.2006.08.031.
- Okada M., Nakagawa T., Minami M., Satoh M. Analgesic Effects of Intrathecal Administration of P2Y Nucleotide Receptor Agonists UTP and UDP in Normal and Neuropathic Pain Model Rats. *J Pharmacol Ther Exp*. 2002;303:66–73. DOI: 10.1124/jpet.102.036079.
- Martianez T., Carrascal M., Lamarca A. et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation. *Proteomics*. 2012;12(1):145–156.
- Lamarca A., Gella A., Martianez T. et al. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One*. 2014;9(6):989–998.
- Wattig B., Schalow G., Madauss M. et al. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides — electrophysiological and morphometrical investigations. *Acta Histochem. Suppl*. 1992;42:333–339.
- Martianez T., Lamarca A., Casals N., Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells. *Purinergic. Signal*. 2013;9(2):259–270. DOI: 10.1007/s11302-012-9348-x.
- Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem Pharmacol*. 2000;60(7):989–992. DOI: 10.1016/S0006-2952(00)00436-6.
- Moses E.K., Langford C.J., Austin L. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. *Biochem*. 1982;5:177–184.
- Mibielli M.A.N., Nunes C.P., Goldberg H. et al. Nucleotides cytidine and uridine associated with vitamin B12 vs B-complex vitamins in the treatment of low back pain: The NUBES study. *J Pain Res*. 2020;13:2531–2541. DOI: 10.2147/JPR.S277024.



ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ФГБУ «ФЦЦПИ» Минздрава России,  
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,  
ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, ФГБНУ «ФНКЦ РР»,  
ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России,  
ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, РОО «Медпрофстандарт»,  
Союз реабилитологов России и Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов



## XIX Международный конгресс

# «РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ 2021»

посвященный вопросам развития медицинской реабилитации в системе оказания медицинской и социальной помощи, развития технологий и оборудования медицинской реабилитации, в том числе в условиях санаторно-курортных организаций

**23-24 сентября 2021 г.**

### Основные направления работы конгресса:

- Особенности организации процесса медицинской реабилитации в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19;
- Организация процесса медицинской реабилитации в кардиологии, травматологии и ортопедии, онкологии, акушерстве и гинекологии, терапии и педиатрии;
- Подготовка кадров для совершенствования системы оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации;
- Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи по медицинской реабилитации;
- Современные аспекты оценки качества и эффективности реабилитационного процесса;
- Организация санаторно-курортного лечения;
- Вопросы использования природных климатических факторов в санаторно-курортном лечении и медицинской реабилитации;
- Реабилитация в программе увеличения продолжительности жизни на пути к 80+, система долговременного ухода;
- Комплексная реабилитация инвалидов;
- Презентация новых медикаментозных и немедикаментозных технологий медицинской реабилитации.

Место проведения конгресса:

**Москва, ул. Новый Арбат, 36.**

Проезд: до ст. метро «Арбатская»,  
«Смоленская», «Краснопресненская».

Оргкомитет конгресса:

E-mail: o.komitet@bk.ru

Тел: +7 (495) 617-36-43; (495) 617-36-44;

+7 (495) 617-36-79; [www.expodata.info](http://www.expodata.info)





# Особенности ведения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19

К.м.н. А.А. Пилипович

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Данных за то, что нейродегенеративные заболевания, в т. ч. болезнь Паркинсона (БП), ухудшают исход COVID-19, не имеется. Однако на развернутых стадиях БП вследствие двигательных и вегетативных нарушений повышается риск легочной декомпенсации. Пациенты с когнитивным снижением в период пандемии входят в группу повышенного риска инфицирования, а также увеличения тяжести основного заболевания на фоне стресса. В обзоре представлены стратегия наблюдения за поведением пациентов с деменцией и реагирования врача на это поведение, а также ряд дополнительных приемов, которые могут помочь пациентам справиться со стрессом. Высокотехнологичные методы лечения, которые используются при развернутой стадии БП, не имеют противопоказаний при коронавирусной инфекции. Их применение рекомендуется продолжать даже в отделении интенсивной терапии для обеспечения постоянной противопаркинсонической поддержки, чтобы избежать двигательных и немоторных осложнений в рамках акинетического криза. Важной задачей является обеспечение для всех пациентов с нейродегенеративными заболеваниями условий для коммуникации с медицинским персоналом, чего можно достичь посредством телемедицинских технологий, которые активно развиваются в условиях пандемии.

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция, COVID-19, SARS-CoV-2, амантадин.

**Для цитирования:** Пилипович А.А. Особенности ведения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19. РМЖ. 2021;5:24–29.

## ABSTRACT

Characteristics of patient management with neurodegenerative diseases during COVID-19 pandemic

A.A. Pilipovich

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

There is no evidence that neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease (PD), worsen the COVID-19 outcome. However, in the advanced PD stages, the risk of respiratory decompensation increases due to the motor and vegetative disorders. Patients with cognitive decline during pandemic have an increased risk of infection, as well as an increase in the severity of the underlying disease due to stress. The review presents patient management tactics in dementia and the doctor's response to this behavior, as well as some additional methods that can help patients cope with stress. High-tech treatment methods that are used in the advanced PD stage do not have contraindications for coronavirus infection. Their use is recommended to continue even in the intensive care unit to ensure constant antiparkinsonian support, to avoid motor and non-motor complications in the akinetic crisis. An important task is to provide all patients with neurodegenerative diseases with conditions for communication with medical personnel, which can be achieved through telemedicine technologies that are actively developing in the context of a pandemic.

**Keywords:** neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, dementia, COVID-19, SARS-CoV-2, amantadine.

**For citation:** Pilipovich A.A. Characteristics of patient management with neurodegenerative diseases during COVID-19 pandemic. RMJ. 2021;5:24–29.

## ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) — это группа болезней преимущественно позднего возраста, с медленно прогрессирующей гибелью определенных групп нервных клеток и постепенно нарастающей атрофией соответствующих отделов головного и/или спинного мозга. Общей чертой большинства нейродегенераций является скопление патологических белков в клетках нервной системы. Наиболее распространены таупатии с отложением тау-протеина и β-амилоида и синуклеинопатии с отложением синуклеина и образованием телец Леви. Самыми известными представителями данных протеинопатий являются болезнь Альцгеймера (БА), которой на сегодня стра-

дают более 50 млн человек в мире, и болезнь Паркинсона (БП) — примерно 7 млн. По прогнозам к 2030 г. эти цифры удвоятся [1].

Составляют ли пациенты с НДЗ группу повышенного риска заболеваемости и смертности и каковы особенности ведения таких пациентов при пандемии коронавирусной инфекции — это те актуальные вопросы, которые неизбежно возникли в условиях пандемии COVID-19 [2].

## ПАЦИЕНТЫ С НДЗ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

Основным предрасполагающим фактором повышенной заболеваемости пациентов с НДЗ является возраст. Как

уже говорилось, пациенты с НДЗ — пожилые люди. В этой популяции особенно распространен еще один возраст-зависимый синдром — старческая астения. Считается, что данный синдром является результатом дегенерации, связанной со старением, и проявляется в снижении психологического, физического и социального функционирования. Этим больных еще называют «хрупкими». Основные признаки старческой астении:

- ♦ общая слабость;
- ♦ медлительность;
- ♦ непреднамеренное похудение;
- ♦ снижение физической/функциональной активности;
- ♦ снижение адаптационного резерва организма [3].

Пациенты с синдромом старческой астении становятся зависимыми от посторонних в повседневной жизни, утрачивают способность к самообслуживанию, что в целом ухудшает прогноз состояния здоровья. Синдром включает такие гериатрические признаки, как — частые падения, мальнутриция, саркопения, остеопороз, дисфагия, нарушения сна, недержание мочи, сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия, хроническая боль, делирий и др. [4].

Частота выявления синдрома «хрупкости» при НДЗ довольно высока, например, при БП она составляет 22% [5]. Установлены корреляции данного синдрома с длительностью БП, двигательным дефицитом, стадией по Hoehn и Yahr, частыми падениями, снижением качества жизни, выраженными немоторными симптомами (из которых пневмония — вторая по частоте), необходимостью более высокого уровня медицинской помощи и количеством госпитализаций. Таким образом, логично предположить, что сочетание НДЗ с синдромом старческой астении повышает риск заражения и неблагоприятного исхода при вирусной инфекции.

Клинические проявления НДЗ вариабельны, но в основном, раньше или позже, у пациентов развиваются когнитивные, двигательные и вегетативные расстройства. Именно с этими проблемами прежде всего сталкиваются врачи при работе с пациентами с НДЗ в условиях вирусной пандемии.

**Пациенты с когнитивными нарушениями,** достигающими степени деменции, — характерный контингент для многих НДЗ, таких как БА, БП, деменция с тельцами Леви, супрануклеарный паралич и пр. Риск инфицирования у таких пациентов гораздо выше, поскольку когнитивный дефицит не позволяет им правильно оценить ситуацию, использовать средства защиты, соблюдать карантин. Изоляция, потеря контактов с членами семьи и друзьями, отмена групповых мероприятий — эти ограничения ухудшают психологическое состояние таких больных. У них могут усилиться спутанность сознания, депрессивное настроение или агитация. Такие люди не способны адаптироваться к изменениям окружающей среды и сильно реагируют на напряженную обстановку и эмоции окружающих людей. У инфицированных пациентов с деменцией, испытывающих лихорадку и гипоксию, выраженность когнитивных симптомов, как правило, нарастает. Кроме того, помещение в больницу, как и любая смена обстановки, часто значительно увеличивает когнитивную недостаточность [4]. В любом случае, находится ли пациент с деменцией дома или в специализированном учреждении, рекомендуется свести к минимуму любые изменения в рутинной деятельности, окружающей среде и повседневной активности.

Важно обеспечить преемственность информации о пациенте между врачами и другим медицинским персоналом, которые в условиях пандемии могут часто меняться. Это необходимо для обеспечения качества, последовательности и эффективности ухода и может быть достигнуто с помощью проведения совещаний в начале смены, во время передачи дежурства, заполнением анкеты с основными сведениями о пациенте (Ф. И. О., питание, распорядок дня и т. п.), вывешенной над кроватью [6].

У пациента с деменцией невербальное поведение часто является главной формой общения для передачи чувства, неудовлетворенной потребности или намерения. Поэтому наблюдение за пациентом — необходимый инструмент оценки динамики состояния. В соответствии с полученной при наблюдении информацией, методом проб и ошибок подбирается индивидуальная стратегия реагирования и терапии в условиях поведенческих проблем. Коррекция фармакотерапии, повышение доз седативных и других психотропных препаратов рекомендуется только при очевидной необходимости. На рисунке 1 приведены основные рекомендации, входящие в стратегию наблюдения и реагирования при ведении пациентов с деменцией, а также ряд дополнительных приемов, которые могут помочь пациенту [4].

**Пациенты с вегетативной дисфункцией** часто встречаются на приеме у неврологов и терапевтов. Всегда необходимо помнить, что дисфункция вегетативной нервной системы — характерный признак многих НДЗ, особенно синуклеинопатий, таких как мультисистемная атрофия и деменция с тельцами Леви. Даже при БП (наиболее часто встречающейся синуклеинопатии) в патологический процесс могут быть вовлечены практически все системы органов, часто выявляется дисфункция желудочно-кишечной,

### Стратегия ведения пациента с деменцией

#### Основные рекомендации

- исключите источники возбуждения (боль, жажду, голод и т. п.);
- говорите тихим низким голосом;
- исключите избыточную стимуляцию;
- спросите окружающих пациентов и родственников, какие приемы срабатывают;
- поймите эмоции пациента, сосредоточьтесь на чувствах, а не на содержании речи, сочувствие может успокоить;
- помните, пациент может жить в своей собственной реальности, отличающейся от действительной, и реагировать на события из своего прошлого, продемонстрируйте понимание и не спорьте;
- попытайтесь определить, что помогает удовлетворить потребность пациента и включите информацию в индивидуальный план ухода;
- изучите информацию о прошлых психологических травмах пациента (ветераны, жертвы насилия, катастрофы);
- никогда не применяйте физических воздействий, чтобы заставить пациента что-то сделать

#### Дополнительные приемы

- любимая еда;
- обмен фотографиями семьи и друзей;
- воспоминания;
- прослушивание знакомой музыки;
- использование ароматерапии, яркого света, музыки или домашних животных;
- книги или журналы;
- прогулки и лечебная физкультура;
- общественно полезные задания;
- связь с семьей и друзьями с помощью приложений;
- использование технологических приложений для выполнения индивидуальных и небольших групповых действий;
- использование техник релаксации (например, глубокого дыхания);
- поддержка духовных потребностей;
- предоставление комфортной одежды (например, теплого одеяла или размещение прохладной ткани на шею или лбу);
- разговор с психологом;
- использование места для релаксации (например, кресла-качалки)

Рис. 1. Стратегия наблюдения и реагирования при ведении пациентов с деменцией

сердечно-сосудистой, респираторной и терморегуляторной систем [7], которые страдают и при коронавирусной инфекции. Говоря про БП, нельзя не отметить, что ее ранним признаком является нарушение восприятия запаха, что наблюдается и при COVID-19. Однако основная проблема пациентов с БП и другими НДЗ в случае коронавирусной инфекции заключается в их склонности к глотательной и респираторной дисфункции. Данные нарушения обусловлены двигательными (гипокинезия, аксиальная ригидность, сгорбленная поза) и вегетативными расстройствами, развитием обструктивной и рестриктивной симптоматики, нарушением глотательного и кашлевого рефлексов, что в конечном итоге ведет к аспирационной пневмонии. Как известно, бессимптомная аспирация отмечается у половины пациентов с БП, и многие пациенты погибают от аспирационной пневмонии. Показано, что у пожилых пациентов с пневмонией отягощенность БП связана с более длительной госпитализацией (на 8%), но без увеличения смертности [8]. У пациентов с БП и сепсисом смертность в отделении интенсивной терапии зависит от тяжести заболевания и повышается при III стадии и выше по шкале Noehn и Yahr [9]. Соответственно, тяжесть вегетативных и двигательных расстройств влияет на течение инфекционного заболевания.

В целом на сегодня нет достаточных данных, свидетельствующих о том, что БП сама по себе ухудшает исход COVID-19. Однако у пациентов с развернутой клинической картиной, с рестрикцией легких и аксиальной акинезией повышен риск легочной декомпенсации. Кроме того, БП характеризуется склонностью к декомпенсации при остром стрессе и, конечно, при лихорадке, которая является ключевым симптомом инфекционного заболевания. На фоне высокой температуры у пациента с БП может развиваться генерализованная акинезия или кинетический криз. Следовательно, может потребоваться срочное повышение доз дофаминергических препаратов, которые всегда должны быть под рукой.

Рассматривая взаимодействия БП и COVID-19, нельзя не упомянуть о противопаркинсонических препаратах. Хотя прицельно этот вопрос пока не рассматривался, наиболее очевидным является изучение влияния амантадина, противовирусные свойства которого много лет использовались для лечения гриппа. С другой стороны, препараты амантадина широко применяются в терапии БП. В связи с этим остановимся на особенностях амантадина более подробно.

*Амантадин* обладает комплексным механизмом действия, затрагивающим основные медиаторные системы: дофаминергическую (стимулирует выделение дофамина из пресинаптических окончаний, синтез дофамина, снижает его обратный захват, повышает чувствительность дофаминовых рецепторов), глутаматергическую (блокирует глутаматные рецепторы NMDA (N-метил-D-аспартатного) типа), холинергическую (блокирует высвобождение ацетилхолина опосредованно через NMDA-рецепторы) и серотонинергическую. Кроме того, амантадин оказывает противовирусное действие, связанное со способностью блокировать проникновение вируса гриппа А в клетки [10]. Установлено, что он ингибирует репликацию вируса гриппа А2 путем блокады ионных М2-каналов вируса, необходимых для доставки вирусного рибонуклеопротеина в цитоплазму организма хозяина. Однако на сегодняшний день амантадин больше не рекомендуется для лечения гриппа ввиду высокой устойчивости вируса. Известно также, что амантадин может блокировать поры в белке оболочки

SARS-CoV-2, но терапевтические последствия данного механизма не изучены [11]. Нельзя исключить, что постоянный прием амантадина, имеющего противовирусные свойства, помогает пациентам с БП пережить период вирусных инфекций. Кроме того, с точки зрения нивелирования негативного воздействия вирусов на нервную клетку интерес представляет способность амантадина блокировать NMDA-рецепторы и подавлять глутаматную эксайтотоксичность, обеспечивая таким образом нейропротективный эффект. Нейропротективные свойства амантадина нашли подтверждение в клинической работе: в группе пациентов с БП (n=250), получавших амантадин, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, которые не получали этот препарат (n=586), что авторы объясняют его нейропротективным эффектом [12].

Эффективность терапии амантадином двигательных симптомов БП многократно доказана в клинических исследованиях у пациентов с разной выраженностью заболевания (уровень доказательности В) [13–15]. Примерно 90% пациентов, начавших прием амантадина на ранних стадиях БП, впоследствии имеют лучшие показатели, чем не принимавшие препарат, что опять-таки является свидетельством нейропротективных свойств. При БП средней и тяжелой степени амантадин успешно применяется в составе комплексного лечения [16], он действует синергично с леводопой, дает возможность уменьшить общую суточную дозу последней, снизить выраженность и продолжительность off-периодов и дискинезий. Считается, что амантадин оказывает антидискинетический эффект путем нормализации глутаматергической гиперфункции на уровне стриатума, его эффективность относительно дискинезий у пациентов с БП была продемонстрирована в большом числе клинических исследований [17–21].

В клинической практике для терапии БП применяются две различные соли амантадина: амантадина гидрохлорид (Мидантан) и амантадина сульфат (ПК-Мерц). При пероральном приеме амантадина сульфат обеспечивает более стабильную концентрацию в плазме и головном мозге, чем амантадина гидрохлорид, поэтому считается более эффективным и вызывает меньше побочных эффектов (отеки, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания и др.) [22]. Рекомендуются дозы пероральной формы ПК-Мерц составляют максимум 400–500 мг/сут у пациентов с нормальной печеночной функцией. Доза более 400 мг ассоциируется с более высоким риском нежелательных явлений без увеличения клинического эффекта [23].

ПК-Мерц имеет инфузионную форму выпуска (200 мг/500 мл), что делает его незаменимым в лечении пациентов с развернутыми стадиями БП, а также пациентов, находящихся в реанимационном отделении. Например, при наступлении акинетического криза (при нарушении глотания), на терминальной стадии БП, когда применение леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов невозможно, а также в период вынужденной отмены таблетированных противопаркинсонических средств, например при хирургических вмешательствах или осложнениях леводопотерапии. Препарат вводят по 500 мл 1–2 р/сут в течение 3 ч со скоростью 55 капель в минуту, в тяжелых случаях доза может быть повышена с учетом оценки риска.

**Пациенты на развернутых стадиях БП, получающие высокотехнологические методы лечения, т. е. глубокую мозговую стимуляцию (DBS), помповые системы с интестинальным гелем леводопы, подкожные или помповые**



инфузии апоморфина (в России не применяются), находятся в особой группе риска. Развитие неблагоприятных явлений у пациентов, получающих высокотехнологичное лечение, может происходить не только из-за тяжести основного заболевания, но и из-за сложности самих манипуляций (использования устройств и корректировки параметров), с которыми не знакомы многие неврологи, что в условиях пандемии может создать большие проблемы. Противопоказаний к продолжению высокотехнологичных манипуляций у пациентов с БП в период пандемии на сегодня не обнаружено. При инфицировании пациента с БП и госпитализации в отделение интенсивной терапии данные системы позволяют продолжать обеспечивать адекватную противопаркинсоническую терапию даже при невозможности орального приема дофаминергических препаратов или перебомах с их поставкой.

К особенностям ведения пациентов с БП и COVID-19 в отделении интенсивной терапии относятся [24, 25]:

- ♦ обязательное обеспечение противопаркинсонической терапии, отмена которой приведет к усилению дыхательной недостаточности (увеличению акинезии и ригидности с нарушением дыхания и снижением жизненной емкости легких и пикового вдоха) и нарушениями глотания;
- ♦ при тяжелой акинетической дисфагии вводят раствор леводопы через назогастральный зонд (обычно вводят с интервалом 2–3 ч днем и ночью);
- ♦ ИВЛ при необходимости;
- ♦ антикоагулянтная терапия в течение нескольких недель для профилактики диффузного тромбоза вследствие диффузного повреждения вирусом эндотелия сосудов;
- ♦ при наличии у пациента системы LCIG/LECIГ/апоморфина или DBS данные виды терапии должны быть продолжены, если уже применяются;
- ♦ использование апоморфина, когда пероральное введение лекарств невозможно, рекомендуется даже пациентам с БП, которые ранее не применяли апоморфин, если злокачественная акинезия представляет реальный риск для жизни пациента;
- ♦ трансдермальный ротигодин значительно менее эффективен, чем леводопа или апоморфин, и может рассматриваться как минимальная временная мера для предотвращения тяжелых симптомов отмены;
- ♦ внутривенный амантадин (ПК-Мерц) может применяться парентерально в качестве монотерапии при невозможности приема леводопы или в комбинации с ней (возможные побочные эффекты амантадина — пролонгация QTc и возбуждение).

*Глубокая мозговая стимуляция* субталамического ядра (STN) и внутренней части бледного шара (GPi) может снизить выраженность моторных осложнений и основных симптомов паркинсонизма, в то время как стимуляция вентрального промежуточного ядра таламуса уменьшает только тремор [26]. Люди с имплантированными системами DBS имеют дополнительные специфические потребности. Например, имплантируемый генератор импульсов (IPG) может быть перезаряжаемым и функционировать 20–25 лет или перезаряжаемым, тогда замена требуется каждые 3–5 лет [27]. Необходимо четко понимать, что внезапный сбой или отмена DBS (особенно в случае стимуляции STN) может окончиться опасным для жизни пациента акинетическим кризом, сходным с нейрорептическим злокачественным синдромом.

*Интестинальные гели с леводопой* используют на сегодня более 12 тыс. пациентов с БП в мире. В основном применяется интестинальный гель с леводопой-карбидопой (LCIG), недавно в Европе запущен в оборот гель леводопы-карбидопа-энтакапон (LECIГ) [28, 29]. В России данный вид лечения пока не приобрел широкого распространения, LCIG применяется в небольшом количестве медицинских учреждений. Гель непрерывно доставляется портативным насосом через катетер путем чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ) в верхнюю часть тонкой кишки. Лечение обычно проводится в дневное время, но при необходимости может проводиться в течение 24 ч [30]. Неблагоприятные явления чаще всего связаны с операцией ЧЭГ и/или инфузионным устройством и включают инфекции и, редко, перитонит. Большинство неблагоприятных событий происходит в течение первых недель после имплантации ЧЭГ. Нет никаких клинических наблюдений или теоретических оснований полагать, что терапия системой LCIG/LECIГ увеличивает риск инфицирования или неблагоприятного исхода во время вирусной пандемии или другого кризиса. Напротив, поскольку лечение LCIG/LECIГ улучшает моторное состояние и многие немоторные симптомы, оно может улучшить и способность пациентов справляться с инфекцией, уменьшая продолжительность off-периодов.

*Апоморфин* — высокоэффективный агонист дофаминовых рецепторов, вводимый подкожно, либо в виде прерывистых инъекций, либо в виде непрерывной инфузии с использованием различных наружных помповых систем. Введение апоморфина приводит к клинически значимому сокращению времени выключения при БП с постоянными двигательными колебаниями, даже несмотря на оптимизированную пероральную или трансдермальную терапию [31]. Обычно требуется проведение рутинных анализов крови раз в 3–12 мес. из-за возможного развития ряда побочных эффектов (гемолитическая анемия, эозинофилия), которые в период пандемии можно отложить. В России на данный момент препарат не зарегистрирован.

**Рекомендации по ведению больных с использованием высокотехнологичных методов лечения DBS или системы LCIG в условиях пандемии [2]:**

- ♦ следует продолжать лечение, в т. ч. в отделении интенсивной терапии, чтобы избежать ухудшения моторных симптомов и обеспечить бесперебойное лечение БП;
- ♦ большинство неврологов не знакомы с подробностями работы и настройки систем DBS или LCIG, поэтому пациентам необходимо всегда иметь контакты специалиста, желательно с возможностью видеоконсультации;
- ♦ пациенты или их родственники должны быть обучены тому, как использовать собственные контроллеры, чтобы обеспечить точную настройку параметров, а также регулярно выполнять проверку батарей;
- ♦ следует оставить систему незаблокированной для регуляции скорости (за исключением случаев, когда существует риск нарушения регуляции дофаминергической реакции), иногда возможна дистанционная регуляция с помощью персонала, хотя это может вызвать затруднения у пациентов с неловкостью в руках, когнитивными проблемами или отсутствием опыта работы с техническими устройствами;
- ♦ любые изменения в работу системы и параметры DBS или LCIG вносить только в случае очевидной необходимости, поскольку это может повлечь за собой ухудшение состояния и потребовать очной консультации специалиста;

**Таблица 1.** Алгоритм перехода от помпы к пероральному введению леводопы [33]

<b>LCIG (леводопа-карбидопа гель) → оральная леводопа*</b>
Утренняя доза (мл × 20 мг/мл - 3 мл) + непрерывная доза (мл/ч × 20 мг/мл × часов инфузии) + дополнительная доза (мл × 20 мг/мл × среднее количество экстродоз в день) = общая дневная доза леводопы, которую следует заменить
<b>LECIG (леводопа-карбидопа-энтакапон гель) → оральная леводопа*</b>
Утренняя доза (мл × 20 мг/мл × 1,3 - 3 мл) + непрерывная доза (мл/ч × 20 мг/мл × 1,3 × часов инфузии) + дополнительная доза (мл × 20 мг/мл × 1,3 × среднее количество экстродоз в день) = общая дневная доза леводопы, которую следует заменить
<b>Апоморфин → оральная леводопа*</b>
Непрерывная доза (мг апоморфина / ч × часов инфузии) × 10 = общая дневная доза леводопы, которую следует заменить

**Примечание.** Раствор леводопы для назогастрального зонда при акинетических кризах можно приготовить, разведя до 1000 мг измельченной леводопы (если есть диспергируемая форма) в 1000 мл воды + 1 г витамина С (+ домперидон в случае гастропареза).

♦ DBS вызывает электрические артефакты на кривых ЭЭГ и ЭКГ [32], поэтому при записи ЭКГ/ЭЭГ можно отключить DBS на несколько минут (это легко сделать, используя регулятор пациента) [27];

♦ в случае невозможности продолжать терапию системой назначаются высокие дозы пероральной леводопы (табл. 2), однако надо учитывать, что после многих лет приема более низких доз у пациента могут возникнуть побочные реакции;

♦ пациентам следует хранить дома большой запас пероральных дофаминергических препаратов;

♦ набор новых пациентов на лечение высокотехнологичными методами следует отложить до конца пандемии или другого гуманитарного кризиса.

С введением ограничений на поездки и отменой плановых посещений возникла срочная необходимость в разработке альтернативных моделей ухода (в т. ч. различных направлений телемедицины) за пациентами, получающими высокотехнологичное лечение.

*Телемедицина* призвана существенно расширить возможности современной помощи пациентам с НДЗ. В настоящее время она особенно активно развивается в связи с пандемией. Основными ее преимуществами являются возможность бесконтактного общения между врачами и другим медицинским персоналом и инфицированными пациентами, а также снижение риска для неинфицированных, но ослабленных и восприимчивых к инфекции пациентов в зонах ожидания. Однако и в обычной жизни пациенты с двигательными расстройствами, ограниченные в передвижении или живущие отдаленно, должны выиграть от возможности телекоммуникации с медицинским персоналом. Потенциал телемедицины включает широкий спектр мероприятий:

- ♦ консультация врача с видеооценкой;
- ♦ дистанционное программирование аппаратов LCIG и DBS;
- ♦ получение и анализ результатов исследований;
- ♦ психотерапевтические сеансы;
- ♦ образовательные мероприятия для медицинских работников и пациентов;

- ♦ информационные сайты;
- ♦ коммуникация пациентов между собой;
- ♦ ЛФК, танцы и прочие нелекарственные методы терапии.

Исследовательская группа по телемедицине Общества болезней движения (MDS) обновила руководство по телемедицине, которое общедоступно на сайте [34]. Завершена работа по модификации моторной унифицированной рейтинговой шкалы оценки БП (UPDRS) для использования при удаленном доступе. Шкала валидирована, модифицированная версия mUPDRS (исключены тесты на ригидность и постуральную устойчивость) вполне надежна и может применяться дистанционно, как и рекомендации по видеосъемке нарушений походки и движения [35]. Доказана также возможность удаленного проведения Монреальской когнитивной оценки у пациентов с двигательными расстройствами [36].

## Выводы

1. Пока нет данных о том, что БП сама по себе ухудшает исход COVID-19, однако на развернутых стадиях БП вследствие двигательных и вегетативных нарушений имеется более высокий риск легочной декомпенсации. Кроме того, БП имеет тенденцию к декомпенсации при лихорадке и при остром стрессе, обусловленном пандемией.
2. Пациенты с выраженным когнитивным снижением в период пандемии входят в группу повышенного риска инфицирования, а также увеличения тяжести основного заболевания на фоне стресса. Разработана стратегия наблюдения за поведением пациентов с деменцией и реагирования врача на это поведение, а также ряд дополнительных приемов, которые могут помочь пациентам справиться со стрессом.
3. Пациенты на развернутой стадии БП, использующие высокотехнологичные методы лечения, находятся в особой группе риска не только из-за тяжести основного заболевания, но и из-за сложности самих манипуляций. Продолжение данного лечения не имеет противопоказаний при коронавирусной инфекции, и продолжать лечение рекомендуется даже пациентам, находящимся в отделении интенсивной терапии, для обеспечения постоянной противопаркинсонической поддержки и исключения двигательных и немоторных осложнений в рамках акинетического криза.
4. Важной задачей является обеспечение для всех пациентов с НДЗ возможности коммуникации с медицинским персоналом, что может быть достигнуто с помощью телемедицинских технологий, которые активно развиваются в условиях пандемии и приносят пользу пациентам и в дальнейшем.

## Благодарность

Редакция благодарит компанию Merz за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# ПК-Мерц

## лечение неврологических заболеваний

Способствует улучшению состояния пациента при\*:

- Паркинсонизме
- Невралгиях при опоясывающем герпесе
- Нарушении vigильности (инициативности) в посткоматозном периоде
- Экстрапирамидных расстройствах, вызванных приемом нейролептиков и других препаратов

**ПК-Мерц®. Регистрационное удостоверение** ПН 015091/01 и ПН 015091/02. **Показания к применению:** Болезнь Паркинсона (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия). Экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков или другими препаратами. Невралгия при опоясывающем герпесе. Нарушение vigильности (инициативности) в посткоматозном периоде (только для инфузий). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая застойная сердечная недостаточность. **Способ применения и дозы:** Внутривенно. 1-2 раза в день по 500 мл; дозу можно увеличить до 3 раз в день по 500 мл. Продолжительность вливания 3 часа (55 капель в минуту). Таблетки назначают после еды, предпочтительнее в первую половину дня. Первые 3 дня – по 1 таблетке в день, затем повышают дозу до 2 таблеток в день. Максимальная суточная доза - 600 мг. **Побочные эффекты:** Часто встречаются: головокружение, снижение остроты зрения, тошнота, сухость во рту, задержка мочи у больных с аденомой предстательной железы. **Форма выпуска:** Раствор для инфузий 200мг/500мл. Таблетки 100 мг. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмБХ и Ко.КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.\*

\*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Реклама.  
Для специалистов здравоохранения.

ООО «Мерц Фарма»

123112, Москва, Пресненская наб, 10, блок С «Башня на набережной».

Тел: (495) 653 8 555; Факс: (495) 653 8 554





# Поражение периферической нервной системы при COVID-19

Д.м.н. П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, Д.м.н. М.А. Евзельман<sup>2</sup>, к.м.н. А.В. Чугунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева», Орел

## РЕЗЮМЕ

Высокая заболеваемость новой коронавирусной инфекцией COVID-19, разнообразие органов и систем организма, вовлеченных в патологический процесс при данном заболевании, зачастую тяжелое течение с инвалидизирующими последствиями вызвали глубокий интерес к данной проблеме. Установлено частое поражение периферической нервной системы (ПНС) у пациентов с COVID-19, что позволило высказать предположение о нейротропном характере коронавируса SARS-CoV-2. В статье представлены сведения о поражениях ПНС при COVID-19, рассмотрены возможные механизмы их развития. В числе прочих высказывается предположение о ключевой роли иммунных нарушений в инициации и последующем прогрессировании изменений в ПНС. Приводятся сведения о возможной роли нарушений обмена витаминов группы В в патогенезе поражений ПНС при COVID-19, в т. ч. посредством влияния на различные звенья иммунитета, о связи дефицита витаминов группы В с более тяжелым течением заболевания. Обсуждаются возможности коррекции указанных нарушений.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция COVID-19, нейропатия, синдром Гийена — Барре, anosmia, dysgeusia, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, лечение.

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Поражение периферической нервной системы при COVID-19. РМЖ. 2021;5:30–34.

## ABSTRACT

Peripheral nervous system disorders in COVID-19

P.R. Kamchatnov<sup>1</sup>, M.A. Evzelman<sup>2</sup>, A.V. Chugunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Orel State University named after I.S. Turgenyev, Orel

The high incidence of a new coronavirus infection (COVID-19), the variety of organs and body systems involved in the pathological process in this disease, and commonly severe course with disabling consequences have caused deep interest in this problem. A common lesion of the peripheral nervous system (PNS) was found in patients with COVID-19, which allowed to suggest the neurotropic nature of the SARS-CoV-2. The article presents information about PNS lesions in COVID-19 and discusses possible mechanisms of their development. Among others, it is suggested that immune disorders play a key role in the initiation and subsequent progression of changes in the PNS. Article provides information on the possible role of B vitamins metabolic disorders in the pathogenesis of PNS lesions in COVID-19 (including through the impact on various parts of the immune system) and on the association of vitamin B deficiency with a more severe disease course. The possibilities of these disorders' correlation are discussed.

**Keywords:** COVID-19, neuropathy, Guillain-Barre syndrome, anosmia, dysgeusia, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, treatment.

**For citation:** Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. Peripheral nervous system disorders in COVID-19. RMJ. 2021;5:30–34.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), сопровождающаяся разнообразными поражениями различных органов и систем организма, ассоциируется с определенным уровнем летальности, особенно при наличии факторов риска (пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия и др.) [1]. Интерес неврологов к данному заболеванию обусловлен частым поражением различных отделов центральной и периферической нервной системы (ПНС), сообщения о которых появились в медицинской литературе уже в первом полугодии 2020 г. Последующее изучение механизмов формирования неврологических проявлений COVID-19, особенностей клинической картины, разработка методов их диагностики и лечения позволили сформулировать рекомендации по лечению и последующему ведению пациентов с COVID-19 [2, 3].

## ПОРАЖЕНИЕ ПНС у больных COVID-19

Несмотря на обилие публикаций, посвященных проблеме поражения ПНС у пациентов с COVID-19, новым вариантам течения заболевания, изучению механизмов развития поражения нервной системы и поиску оптимальных направлений лечения, многие аспекты проблемы далеки от своего разрешения. В частности, сложными остаются вопросы о специфичности поражения нервной системы при COVID-19, о механизмах поступления вируса в нервную ткань и ряде аспектов патогенеза ее поражения. Требуют изучения также вопросы оптимальной терапевтической тактики ведения пациентов с неврологическими осложнениями COVID-19. Результаты масштабных исследований свидетельствуют о том, что поражение нервной системы у пациентов с COVID-19 носит вторичный характер (нарушения кровообращения, иммуноопосредован-

ные нарушения и пр.) и не обусловлено непосредственной инвазией вируса в нервную ткань. Так, при наблюдении за 2750 пациентами, госпитализированными по поводу COVID-19 (Мадрид, Испания), у 71 (2,6%) были выявлены те или иные неврологические нарушения (в ряде случаев — их сочетание) [4]. Чаще всего встречались нервно-мышечные (включая поражения ПНС, 33,7%) и цереброваскулярные (27,3%) нарушения, эпилептические приступы (7,8%) и иные редкие расстройства (11,6%), включая миоклонический тремор, поперечный миелит, синдром Горнера. Наиболее частыми были нервно-мышечные расстройства (33,7%), цереброваскулярные заболевания (27,3%), острая энцефалопатия (19,4%), судорожный синдром (7,8%) и другие заболевания (11,6%), Поражения ПНС достоверно чаще встречались по минованию острой фазы COVID-19 ( $p=0,005$ ). Примечательно, что при исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом полимеразной цепной реакции ни у одного из 15 пациентов не было обнаружено РНК вируса SARS-CoV-2. Аналогичным образом в исследовании, проведенном в Копенгагене (Дания), не обнаружено следов РНК ЦСЖ ни у одного из больных COVID-19, госпитализированных в специализированное лечебное учреждение [5].

Следует отметить, что, несмотря на значительный объем информации по проблеме неврологических проявлений COVID-19, очень многие публикации посвящены отдельным клиническим наблюдениям и не всегда соответствуют методическим и методологическим требованиям (это касается следования единым диагностическим процедурам верификации COVID-19 и его осложнений, аргументированности высказанных предположений о патогенетической связи инфекции SARS-CoV-2 и развившихся у больного неврологических расстройств и пр.). Вследствие указанных причин в некоторых случаях бывает невозможно сопоставить результаты отдельных исследований и подготовить систематические обзоры по данной теме. Серьезной проблемой является сравнение результатов, полученных при обследовании пациентов с COVID-19 различной степени тяжести, в частности находящихся на лечении в домашних условиях и в отделении интенсивной терапии. Многие систематические обзоры и метаанализы, опубликованные в наиболее цитируемых изданиях, изначально исключают из анализа публикации, подготовленные на иных языках, кроме английского, что ограничивает возможность получения объективной картины распространенности неврологических осложнений COVID-19 в различных регионах. Вероятно, ответы на многочисленные вопросы можно будет получить из результатов надлежащим образом спланированных и выполненных исследований, способных дать представление об истинной распространенности неврологических осложнений COVID-19, механизмах их развития и способах лечения. Вместе с тем имеющиеся уже на данный момент сведения позволяют понять характер основных вариантов поражения ПНС при COVID-19, особенности их клинических проявлений и течения.

На сегодняшний день наиболее частым неврологическим проявлением COVID-19 считается поражение обонятельного и вкусового анализаторов. Интересно, что результаты обсервационных исследований, проведенных в Ухане (КНР), продемонстрировали распространенность anosмии и дисгевзии у 5,1% и 5,6% наблюдавшихся пациентов соответственно [6]. Последующие исследования, проведенные в странах Европы, позволили установить более высокую

заболеваемость (от 30% до 65%) [7]. Результаты одного из последних проспективных исследований, посвященных изучению неврологических проявлений COVID-19 (417 пациентов из 12 стран Евросоюза), продемонстрировали еще более высокую распространенность расстройств вкуса и обоняния (85,6% и 88,0% соответственно) [8].

В проведенных исследованиях было установлено, что расстройства вкуса и обоняния чаще развиваются у женщин и предшествуют всем другим проявлениям COVID-19, а также, что важно, возникают у пациентов без выраженных симптомов ринита или при их полном отсутствии. Указанные особенности позволяют предположить первичное нейротропное поражение при инвазии вируса в нервные волокна обонятельной системы и последующее их поступление в обонятельные луковицы. Убедительных морфологических и гистохимических подтверждений такой вирусной инвазии в настоящее время не получено. У части пациентов нарушения вкуса и обоняния сопровождаются признаками поражения других черепных нервов. Учитывая значительную распространенность расстройств обонятельной и вкусовой чувствительности у пациентов с COVID-19, выявление этих расстройств можно рассматривать в качестве скринингового теста, причем имеющего максимальную эффективность у пациентов молодого возраста и у женщин [9].

Одну из наиболее тяжелых форм поражения ПНС представляет собой синдром Гийена — Барре (СГБ), создающий реальную угрозу для жизни пациента и нередко приводящий к стойкому неврологическому дефициту. Как правило, СГБ возникает на фоне различных инфекционных заболеваний, в т. ч. вирусных. Повышенный риск развития СГБ отмечен у пациентов с различными вариантами коронавирусной инфекции, в частности MERS-CoV и, в настоящее время, SARS-CoV-2 [10, 11].

При наблюдении за когортой из 71 904 пациентов с COVID-19, госпитализированных в 61 отделение неотложной медицинской помощи Барселоны (Испания), СГБ был диагностирован у 11 из них [12]. Распространенность СГБ оказалась существенно более высокой среди пациентов с COVID-19, чем среди пациентов без COVID-19 (0,15% и 0,02%, ОШ 6,30, 95% ДИ 3,18–12,5), что после стандартизации составило 9,44 и 0,69 случая на 100 000 человеко-лет соответственно (ОШ 13,5, 95% ДИ 9,87–18,4). У пациентов с СГБ на фоне COVID-19 чаще встречались нарушения вкуса и обоняния, чем у пациентов с СГБ, развившимся на фоне другой, не SARS-CoV-2, инфекции (ОШ 27,59, 95% ДИ 1,296–587,0). Авторы отметили, что хотя пациенты с COVID-19 и СГБ чаще требовали лечения в условиях отделений интенсивной терапии, сочетание этих заболеваний не сопровождалось существенным приростом летальности.

Анализ имеющихся данных о связи SARS-CoV-2 с развитием СГБ позволил установить, что наличие коронавирусной инфекции связано с развитием одного дополнительно случая СГБ на 63 762 случая инфекции SARS-CoV-2 [13]. Это существенно меньше по сравнению с частотой СГБ, развивающегося на фоне других инфекционных агентов, в частности *Campylobacter jejuni* (~1 случай на 1000 заболевших) и вируса Зика (~1 случай на 4000 заболевших). По мнению ряда авторов, высокая частота СГБ у пациентов с SARS-CoV-2, отмеченная в ранних исследованиях (март – апрель 2020 г.), в определенной степени была обусловлена применением широких и разнородных критериев диагностики, вследствие чего в исследования включались пациенты с СГБ, этиологическая принадлежность которо-

го подтверждались различными диагностическими тестами (серологическими, полимеразной цепной реакцией) или только клинически. В последующем, когда диагностические критерии стали более жесткими, число случаев СГБ, вызванного SARS-CoV-2, сократилось.

Как свидетельствуют результаты двух систематических обзоров, клинические проявления СГБ у пациентов с COVID-19 возникают на 14-е сутки (интерквартильный размах 7–20 сут) и через 11,5 сут (7,7–16,0 сут) [13, 14]. Вполне вероятно, что применяемая для лечения пациентов с COVID-19 иммуномодулирующая терапия и глюкокортикостероиды могут изменять сроки развития СГБ, положительно влияя на его течение и последствия [15]. Также отмечено, что у пациентов с COVID-19 и СГБ относительно нечасто наблюдаются миалгии и радикулопатии (14,2%), которые регистрируются примерно у 2/3 пациентов с СГБ без COVID-19 [14, 16].

Описаны случаи изолированного поражения и черепных нервов (глазодвигательного, отводящего и др.) у пациентов с COVID-19 [17, 18]. Как правило, краниальная нейропатия сочетается с нарушениями обоняния и вкусовой чувствительности. Ввиду относительно низкой частоты поражений черепных нервов четко оценить их диагностическую и прогностическую значимость не представляется возможным.

Исключительный интерес представляют случаи отсроченного развития неврологического дефицита у пациентов, перенесших COVID-19. Так, описано развитие СГБ у 46-летнего пациента, перенесшего подтвержденную коронавирусную инфекцию с пневмонией, с полным выздоровлением, у которого на 54-е сутки от появления первых симптомов COVID-19 остро развились тетрапарез, парез дыхательной мускулатуры (потребовалось проведение искусственной вентиляции легких), слабость мимических мышц и нейропатический болевой синдром [19]. Диагноз был подтвержден результатами исследования ЦСЖ (содержание белка 2,8 г/л), снижением скорости проведения импульса по периферическим двигательным нервам (по данным электронейромиографии). Специфический характер СГБ у этого пациента был исключен по данным серологического исследования, сведения о возможном повторном инфицировании SARS-CoV-2 и содержании антител авторами не приведены. Полное выздоровление отмечено на 4-й неделе от момента развития неврологического дефицита.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные сведения о том, что все случаи отсроченного развития поражения ПНС у пациентов, перенесших COVID-19, вызваны именно вирусом SARS-CoV-2. Дальнейшее наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, позволит ответить на вопрос о возможности и специфичности такого рода отсроченного поражения.

## COVID-19 и витамины группы В

Детальное изучение механизмов поражения ПНС при COVID-19 позволяет обоснованно предполагать ключевую роль иммунных нарушений в инициации и последующем прогрессировании поражения ПНС. Принимая во внимание роль различных витаминов в условиях нормы и патологии, понятен интерес к изучению особенностей их обмена у пациентов с COVID-19, а также возможностям коррекции их содержания в организме с целью улучшения исходов заболевания. Указанное направление исследова-

ний обоснованно и перспективно, так как известна несомненная роль витаминов, в частности группы В, в функционировании ПНС в нормальных условиях, а также их положительное значение при ее заболеваниях [20, 21]. Так, исследовалась связь содержания витаминов С, D и витаминов группы В с характером течения COVID-19 [22]. Высказано аргументированное предположение, что иммунный ответ в определенной степени зависит от достаточного содержания в организме целого ряда необходимых для его нормального функционирования веществ, в частности витаминов группы В [23]. Дефицит витаминов может быть одной из причин нарушения баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, изменения механизмов контроля таких эпигенетических факторов, как метилирование ДНК, модификация гистона, посттрансляционная модификация [24, 25].

Нарушения витаминного обмена особое значение имеют у пациентов с сопутствующими соматическими расстройствами, которые усугубляют дефицит витаминов или повышают потребность в них (в частности, сахарный диабет, заболевание желудочно-кишечного тракта, неадекватная диета). Как правило, нарушения обмена витаминов группы В имеют место у пациентов пожилого и старческого возраста, они нуждаются в дополнительном поступлении витаминов в организм [26]. Высказывается предположение, что именно дефицит цианокобаламина является ключевым звеном, связывающим факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 (сахарный диабет, избыточная масса тела и пожилой возраст) и более тяжелое течение COVID-19 [27]. Помимо таких хорошо известных последствий дефицита витамина В<sub>12</sub>, как нарушение структуры и трофики нервных клеток, повреждающее действие избыточного образования гомоцистеина, его роль в развитии COVID-19 может быть связана с иммунными нарушениями. Так, было показано, что в условиях дефицита витамина В<sub>12</sub> у человека наблюдаются лимфопения, снижение уровня цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток, дисбаланс синтеза ряда цитокинов и другие нарушения иммунного статуса [28, 29]. Также установлено, что при восполнении дефицита витамина В<sub>12</sub> указанные нарушения регрессируют. Факторами, приводящими к изменению витаминного обмена у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, являются нарушения пищевого рациона, обусловленные парентеральным или зондовым питанием, прием некоторых лекарственных препаратов (метформина, ингибиторов протонной помпы, блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и др.), приводящих к нарушению усвоения витамина В<sub>12</sub> [30]. Следует помнить, что пожилой возраст — один из важных факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 — также тесно связан с дефицитом витамина В<sub>12</sub> вследствие нарушения его абсорбции у пожилых [31].

Несомненный интерес представляют сведения и о том, что гипергомоцистеинемия (более 15,5 моль/л) непосредственно влияет на течение COVID-19. При наблюдении за группой из 273 пациентов было показано, что повышенная концентрация гомоцистеина в крови тесно связана с прогрессированием изменений легочной ткани (выявленным по данным рентгеновской компьютерной томографии) и исходом заболевания [32]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что метилкобаламин способен ингибировать активность РНК-зависимой полимеразы, ограничивая репликацию SARS-CoV-2 [33]. Также получены данные о повышении эффективности ле-



чения пациентов с гепатитом С при включении в терапевтическую схему витамина В<sub>12</sub> [34].

На сегодняшний день имеются сообщения о том, что применение витамина В<sub>12</sub> в комплексной терапии пациентов с COVID-19 способно оказывать положительное влияние на течение и исход заболевания. Так, наблюдение за группой больных COVID-19 умеренной тяжести (n=17, возраст 50 лет и старше), которые в дополнение к основной терапии получали комплекс из витамина D, сульфата магния и витамина В<sub>12</sub>, позволило установить, что они реже нуждались в респираторной поддержке и/или лечении в отделении интенсивной терапии по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (ОШ 0,152, 95% ДИ 0,025–0,930, p=0,041) [35]. Результаты другого когортного исследования (n=162) продемонстрировали, что меньшее содержание фолатов в крови оказалось ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19 (p=0,005). Примечательно, что в ходе этого исследования установлено, что высокий уровень в крови витамина В<sub>12</sub> был связан с более тяжелым течением COVID-19 (p=0,039) [36]. К сожалению, отсутствие адекватного статистического анализа полученных результатов не позволяет объективно оценить значимость сделанного заключения.

В настоящее время продолжается рандомизированное слепое сравнительное исследование, в ходе которого пациенты с COVID-19 (основная группа) получают комбинацию витаминов А, С, D и витаминов группы В (тиамина, рибофлавина, цианокобаламина и др.), а пациенты группы сравнения — только базисную терапию [37]. По мнению авторов,

основанному на доступных результатах экспериментальных и клинических исследований, комбинированное лечение с назначением обширного комплекса витаминов позволяет добиться более мягкого течения COVID-19 и улучшает как ранние, так и отдаленные исходы заболевания.

Витамины В<sub>6</sub> (пиридоксин) и В<sub>9</sub> (фолат), как и витамин В<sub>12</sub>, играют определенную роль в реализации механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, в связи с чем в странах Евросоюза регламентируется содержание их в пищевых продуктах [38]. Витамин В<sub>6</sub> угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов и их функциональное состояние, снижает высвобождение цитокинов/хемокинов [39]. Недостаточность витамина В<sub>9</sub> ассоциирована не только с развитием мегалобластной анемии, но и с выраженным угнетением пролиферации Т-лимфоцитов, пангипогаммаглобулинемией, нарушением синтеза провоспалительных цитокинов [40]. Указанные нарушения, как правило, могут быть полностью устранены введением в организм фолатов.

Ключевой функцией витамина В<sub>1</sub> (тиамин) является участие в энергетическом метаболизме (конверсия пирувата в ацил-коэнзим А с последующим поступлением в цикл Кребса) и метаболизме NADPH и глутатиона — важной системе антиоксидантной защиты в различных тканях [41]. В клинических условиях продемонстрирована эффективность применения тиамин в комплексе с другими препаратами (аскорбиновой кислотой, глюкокортикостероидами и др.) при лечении пациентов с тяжелой пневмонией и сепсисом [42]. Лечение обеспечивало меньшее повреждение внутренних органов и снижение летальности.



## Мильгамма® – ко-анальгетик оригинального немецкого качества для усиления действия НПВП

- Значимо снижает боль с первого дня<sup>2</sup>
- Снижает курсовую потребность в НПВП в 2 раза<sup>3</sup>
- Снижает частоту побочных эффектов НПВП<sup>2</sup>
- В 2 раза больше пациентов полностью избавились от боли<sup>2</sup>
- Лидокаин делает инъекцию в 2 раза более комфортной<sup>4</sup>



1. №1 у неврологов среди витаминов группы В в инъекциях. Данные Prindex Comsol, 3 квартал 2019. 2. В рамках комбинированной терапии. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? ПМЖ. 2008; спецвыпуск Болевой синдром:35. 3. Calderon-Ospina C, Nava-Mesa M, Arbelaez Ariza C. Effect of combined didofenac and B vitamins (thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin) for low back pain management: systematic review and meta-analysis. Pain Med. 2019;0(0):1-16 <https://doi.org/10.1093/pm/pnz216>. 4. Hayward C.J. et. al. Investigation of Bioequivalence and Tolerability of Intramuscular Ceftriaxone Injections by Using 1% Lidocaine, Buffered Lidocaine, and Sterile Water Diluents. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Feb;40(2):485-487.

Результаты экспериментальных исследований и накопленный эмпирический практический опыт применения витаминов группы В при лечении пациентов с COVID-19 широко обсуждаются в литературе, рассматривается целесообразность и более широкого их использования в лечении таких пациентов [43]. Разнообразные эффекты витаминов группы В убедительно продемонстрированы и хорошо изучены как в экспериментальных, так и в клинических условиях. Так, была показана их способность уменьшать выраженность повреждений периферических нервов, обусловленных различными причинами. Помимо непосредственного положительного влияния на состояние нейронов, витамины группы В, в частности цианокобаламин, стимулируют процессы роста и дифференциации шванновских клеток, активируют их включение в процессы миелинизации периферических нервных волокон [44]. Последующие исследования продемонстрировали, что активация процессов пролиферации шванновских клеток и последующее формирование миелиновой оболочки сохранившихся аксонов вследствие применения цианокобаламина связаны с активацией синтеза ряда нейротрофических факторов [45]. Позднее было установлено, что восстановление целостности структуры миелиновой оболочки аксона, а также восстановление его функциональных свойств, в частности нормализация скорости проведения импульса, имеют дозозависимый характер [46]. Наиболее выраженное и полное морфофункциональное восстановление наблюдается при назначении высоких доз цианокобаламина на протяжении длительного времени.

Комплексным препаратом для внутримышечного введения, включающим витамины группы В, является Мильгамма®: одна ампула (2,0 мл) содержит 100,0 мг тиамин

гидрохлорида, 100 мг пиридоксин гидрохлорида, 1000 мкг цианокобаламина и 20,0 мг лидокаина гидрохлорида. В клинической практике указанные компоненты хорошо зарекомендовали себя при лечении пациентов с различными заболеваниями (моно- и полинейропатиями различного генеза), травматическими поражениями ПНС, болевыми синдромами (скелетно-мышечным болевым синдромом, нейропатической болью) [47–49]. Эффективность препарата и его хорошая переносимость дают основание полагать, что его применение у пациентов с поражением ПНС, вызванным коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, будет востребовано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день получены убедительные сведения о вовлечении ПНС в патологический процесс у пациентов с COVID-19. Последующие исследования позволят уточнить механизмы поражения нервной системы, оценить их истинные эпидемиологические показатели. Изучение роли нарушений витаминного обмена как в развитии COVID-19, так и в развитии неврологических осложнений позволит установить, у каких групп пациентов коррекция дефицита витаминов окажется наиболее целесообразной и эффективной.

## Благодарность

Редакция благодарит ООО «Верваг Фарма» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



В рамках направления:  
«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

**Московский  
неврологический  
конгресс-2021**

**24-25  
июня 2021**

Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36

**Эндоваскулярное  
лечение  
ишемического  
инсульта**

**Организатор:** Центр Атеротромбоза ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

**Мероприятие проводится при поддержке**

Университетская клиника кардиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Департамент здравоохранения города Москвы

(в соответствии с Приказом от 24.12.2014 № 1115-р «Об организации проведения конгрессно-выставочных мероприятий под патронатом Департамента здравоохранения города Москвы»)

**Выставочная экспозиция:** в рамках конгресса будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

**Время проведения:** 24-25 июня 2021 г. с 9:00 до 18:00 **Адрес проведения:** здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36).

**Видеотрансляция:** трансляция организуется в режиме реального времени на специализированной онлайн платформе с возможностью подключения слушателей и обратной связью.

**Вход на мероприятие свободный. Материалы мероприятия, пакет участника предоставляются при регистрации**  
**По окончании мероприятия выдается свидетельство участника**

**Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты и др.**

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеевская, д. 25, стр. 1

Т/ф: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27 (многоканальные)



**E-mail:** [info@imfd.ru](mailto:info@imfd.ru)

**Сайт:** [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)

# Аффективные нарушения у пациентов с церебральной микроангиопатией в период пандемии COVID-19

Профессор О.В. Воробьева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Самым частым и наименее изученным типом цереброваскулярной патологии является церебральная микроангиопатия (ЦМА). Пациенты, имеющие сосудистые факторы риска (артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение и др.), более уязвимы перед вирусом SARS-CoV-2, поскольку сопутствующие им эндотелиальная дисфункция и срыв антиоксидантной защиты повышают вероятность заражения и способствуют более тяжелому течению болезни. На исходы COVID-19, в частности, влияет уровень перфузии головного мозга, поэтому замедление прогрессирования сосудистой патологии мозга — одна из важнейших защитных мер. В то же время даже перенесенный в легкой форме COVID-19 может ухудшить перфузию головного мозга и усугубить аффективные и когнитивные симптомы. У лиц с «молчащей» формой ЦМА инфекция SARS-CoV-2 может способствовать клинической манифестации симптомов. В статье описаны этиопатогенетические аспекты ЦМА, подробно охарактеризованы аффективные нарушения, ассоциированные с ЦМА, отмечены проблемы, с которыми столкнулись пациенты, имеющие подобные нарушения, в условиях пандемии COVID-19. Рассмотрены подходы к комплексной терапии аффективных нарушений у пациентов с ЦМА в период пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** церебральная микроангиопатия, аффективные нарушения, когнитивные нарушения, эндотелиальная дисфункция, COVID-19.

**Для цитирования:** Воробьева О.В. Аффективные нарушения у пациентов с церебральной микроангиопатией в период пандемии COVID-19. РМЖ. 2021;5:35–41.

## ABSTRACT

Affective disorders in patients with cerebral microangiopathy during the COVID-19 pandemic

O.V. Vorobieva

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

The most common and least studied type of cerebrovascular pathology is cerebral microangiopathy (CMA). Patients with vascular risk factors (hypertension, diabetes, obesity, etc.) are more vulnerable to the SARS-CoV-2 virus since the concomitant endothelial dysfunction and antioxidant protection break-down increase the probability of infection and contribute to a more severe disease course. COVID-19 outcomes, in particular, are affected by the cerebral perfusion level. Thus, slowing the progression of cerebrovascular pathology is one of the most important protective measures. At the same time, even a mild COVID-19 course can worsen cerebral perfusion and exacerbate affective and cognitive symptoms. In patients with a silent form of CMA, SARS-CoV-2 infection may contribute to the clinical manifestation of symptoms. The article describes the etiopathogenetic CMA aspects and the affective disorders associated with CMA. It also notes the problems faced by patients with such disorders in the context of the COVID-19 pandemic. Methods for the complex therapy of affective disorders in patients with CMA during the COVID-19 pandemic are considered.

**Keywords:** cerebral microangiopathy, affective disorders, cognitive disorders, endothelial dysfunction, COVID-19.

**For citation:** Vorobieva O.V. Affective disorders in patients with cerebral microangiopathy during the COVID-19 pandemic. RMJ. 2021;5:35–41.

## ВВЕДЕНИЕ

Лавинообразное нарастание количества исследовательских работ, посвященных цереброваскулярной патологии, отражает медицинскую актуальность, а также социальную и экономическую значимость этой проблемы. Самым частым и, к сожалению, наименее изученным типом цереброваскулярной патологии является церебральная микроангиопатия (ЦМА). У подавляющего числа пожилых людей в возрасте 60–90 лет имеются признаки сосудистого поражения головного мозга (лакунарные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества и церебральные микрокровоизлияния), выявляемые ме-

тодом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Заболевание мелких сосудов может быть связано с различными патологическими процессами, которые повреждают концевые малые артерии, артериолы, вены и капилляры головного мозга. Среди этиологических факторов, приводящих к старению мелких церебральных сосудов, возраст, гипертоническая болезнь и сахарный диабет занимают лидирующее место. Как правило, процесс при этих заболеваниях носит системный характер, и в первую очередь при этом страдают органы, которые нуждаются в высокой перфузии, — мозг, почки и сетчатка. О многоорганной вовлеченности в микроангиопатический процесс свидетель-



ствуют недавние сообщения о том, что сосудистая нейродегенерация сетчатки может прогнозировать когнитивные нарушения [1], а также связана с повышенным риском почечной недостаточности [2].

В настоящее время человечество переживает пандемию COVID-19. Пациенты, имеющие сосудистые факторы риска (артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение и др.), оказались наиболее уязвимыми перед вирусом SARS-CoV-2, нарушающим работу ренин-ангиотензиновой системы. Именно у больных с сосудистыми факторами риска COVID-19 протекает в наиболее тяжелой форме, в отдельных случаях приводя к летальному исходу. Пациенты с ЦМА находятся в зоне риска как по заболеваемости, так и по последствиям COVID-19. На исходы COVID-19 влияют многие факторы, в т. ч. и уровень перфузии мозга у больных с ЦМА. Поэтому замедление прогрессирования сосудистой патологии мозга — одна из важнейших защитных мер, которой должен уделять внимание клиницист. Безусловно, наиболее успешное лечение связано с ранней диагностикой болезни мелких церебральных сосудов, и важно не пропустить момент перехода «молчащей» формы ЦМА в клинически выраженный синдром.

Развитие и становление технологий визуализации дали значительный толчок для изучения сосудистого старения и последствий этого процесса для мозга. МРТ-исследования в сочетании с измерением мозгового кровотока и метаболизма методом позитронно-эмиссионной томографии позволяют по-новому взглянуть на связь когнитивных нарушений с прогрессированием структурных маркеров заболевания мелких сосудов головного мозга, включая поражения белого вещества и лакунарные инфаркты [3]. Накапливается все больше фактов, свидетельствующих о связи между аффективными нарушениями в позднем возрасте и ЦМА. Изменения белого вещества головного мозга связаны с более высоким риском депрессии у пожилых людей и могут быть основной причиной аффективных симптомов, возникших впервые в жизни в позднем возрасте. Именно психические нарушения вызывают наибольшие диагностические сложности, поскольку часто и пациенты, и их близкие, и врачи рассматривают эти симптомы как характерологические проявления. Бьютет мнение, что возраст усиливает негативные черты характера, и старческое брюзжание никого не удивляет и не рассматривается как болезненное состояние. В то же время ранняя диагностика аффективных нарушений крайне важна, поскольку именно тревожные и депрессивные симптомы могут быть первыми клиническими проявлениями ЦМА, и эти симптомы чрезвычайно негативно влияют на качество жизни [4]. Даже отдельные аффективные симптомы при отсутствии клинического диагноза депрессии у пожилых людей связаны с повышенным (в 1,5–2 раза) риском наступления смерти [5].

## АФФЕКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЦМА

Согласно гипотезе сосудистой депрессии заболевание мелких сосудов головного мозга может вызывать или усугублять депрессию у пожилых людей. Гипотетически аффективные симптомы возникают из-за изменений лобных и лимбических структур мозга или их проводящих путей, участвующих в регуляции настроения [6]. Метаанализ 2014 г., в который вошли 19 исследований и 6274 участника, показал тесную связь между степенью поражения белого вещества, косвенным признаком болезни мелких сосу-

дов головного мозга, и депрессией. В дальнейшем это было подтверждено более обширным метаанализом [7]. Многочисленные маркеры микрососудистой дисфункции, включая маркеры эндотелиальной дисфункции и маркеры поражения мелких сосудов головного мозга, также тесно связаны со степенью тяжести депрессивного расстройства. Важными аргументами в пользу наличия связи депрессии с ЦМА являются следующие факты:

- ♦ симптомы депрессии впервые появляются в позднем возрасте (после 55–60 лет);
- ♦ в анамнезе нет указаний на депрессивные эпизоды;
- ♦ нет семейного анамнеза депрессии;
- ♦ течение депрессии характеризуется высокой частотой рецидивов и резистентностью к антидепрессантам.

На связь дебюта аффективных симптомов с началом старения сосудов указывал еще в 1990-е годы G.S. Alexopoulos, автор концепции сосудистой депрессии.

Не существует критериев диагностики депрессивного расстройства, специфичных для пожилых людей. Однако согласно практическим наблюдениям, подтвержденным исследованиями, клинические признаки депрессии у людей с ЦМА могут отличаться от тех, которые наблюдаются в раннем и среднем возрасте. В настоящее время общепризнано, что клиническая картина депрессии, связанной с ЦМА, имеет свои отличительные черты, которые важно знать клиницисту для ранней диагностики этого состояния:

- пожилые пациенты жалуются на грусть и печальное настроение значительно реже, чем молодые;
- при активном опросе можно выявить астению, снижение мотивации;
- замедляются психомоторные функции, появляются безынициативность и апатия;
- превалируют ипохондрические и соматические жалобы (упорные необъяснимые боли, головокружение, шум в ушах, кишечные спазмы, запоры и др.);
- тревога часто доминирует в дебюте клинической картины и перекрывает симптомы депрессии;
- усугубляются патологические личностные черты;
- диссомния обычно расценивается как ведущая жалоба;
- снижается скорость обработки информации;
- субъективно низко оценивается память;
- функциональная активность снижается несоразмерно с объективной тяжестью состояния.

Для некоторых пожилых людей, страдающих депрессией, печальное настроение не является основным симптомом. У них могут быть другие, менее очевидные симптомы депрессии: плаксивость, чувство безнадежности, никчемности или беспомощности, — о которых часто они не желают говорить. Пожилые люди, находящиеся в депрессивном состоянии, жалуются на усталость, плохой сон, они бывают сварливыми и раздражительными. Поскольку инсомния закономерно чаще возникает в пожилом возрасте, она может ускользнуть от внимания врача, который с готовностью рассматривает это нарушение как возрастной признак. Нарушение сна может проявляться по-разному: у одних людей сон фрагментированный, с ранними пробуждениями, у других, напротив, развивается гиперсомния. Часто окружающие замечают, что человек перестает заниматься и интересоваться некогда приятными для него делами. У таких пациентов наблюдаются характерные признаки: замешательство в ситуации, требующей бы-

строй реакции, затруднения с удержанием внимания и принятием решений — все это говорит о недостаточности когнитивных функций. Сами больные и их родственники часто воспринимают эти депрессивные симптомы как нарушение когнитивных функций (в первую очередь памяти). Наблюдательный доктор может отметить двигательную заторможенность и/или замедленную речь. Наконец, депрессия может влиять на аппетит и приводить к увеличению или потере веса.

В отличие от психических симптомов депрессии, соматические симптомы, такие как неопределенные и трудно локализуемые боли, головная боль, головокружение, шум в ушах, расстройство пищеварения, запор, становятся основным поводом для обращения к врачу. И часто боли, желудочно-кишечный дистресс, усталость, потерю аппетита и нарушения сна пациенты и их доктора связывают с соматическими заболеваниями. Это приводит к необоснованным обследованиям. Стремление скрыть жалобы при когнитивных нарушениях, затруднения в выражении эмоций, склонность к их соматизации существенно затрудняют диагностику депрессии [8].

Для оценки аффективных нарушений при ЦМА клиницисту важно правильно построить беседу с пациентом. О психических проявлениях депрессии следует не спрашивать напрямую, а судить о них через реакции на внешние события. Пациенты охотно обсуждают соматические симптомы, например утомляемость.

Характерно, что пациент испытывает усталость не после физической или умственной нагрузки, а постоянно и из-за усталости не пытается выполнить даже минимальную физическую работу. Важно выяснить, насколько тот или другой соматический симптом влияет на активность и настроение пациента. Правильно структурированный опрос и объективный осмотр позволяют увидеть несоответствие между крайне низкой физической и ментальной активностью и объективным состоянием здоровья.

*Дополнительные факторы риска.* Пожилой возраст вместе с большим жизненным опытом может стать преимуществом в борьбе со стрессовыми факторами. Но, с другой стороны, с возрастом потери возрастают, происходят неизбежные разрывы в социальном общении. Как свидетельствуют исследования, наивысший риск развития депрессии связан с потерей значимого лица (обычно — супруга). Следующим по стрессогенности фактором является хроническое заболевание [9]. Например, антигипертензивные и кортикостероидные препараты, которые влияют на регуляцию обмена катехоламинов, могут вызывать депрессию. Увеличение числа соматических болезней и, соответственно, увеличенное употребление лекарств в пожилом возрасте повышают риск депрессии.

Пандемия 2020 г. стала уникальным фактором стресса, затронувшего все мировое сообщество. Особенно сильно COVID-19 повлиял на жизнь пожилых людей с аффективными нарушениями. На пожилых людях сильнее отражаются неблагоприятные эффекты пандемии: подверженность более серьезным осложнениям, более высокой смертности, повышенное беспокойство из-за изменения повседневного распорядка дня и ограничения доступа к медицинской помощи, из-за необходимости обращаться к таким технологиям, как телемедицина, наконец, из-за опасения, что в изоляции обострятся имеющиеся болезни. Это заставляет пожилых людей чувствовать себя еще более одинокими и оторванными от жизни. Кроме того, многие пожилые

люди не имеют необходимых ресурсов для противодействия стрессу, связанному с COVID-19. Они ограничены в возможностях заниматься физическими упражнениями или интеллектуальным трудом. Прошлые эпидемии показали, что долгосрочные стрессоры могут усилить тревожные и депрессивные симптомы. Например, во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 г. количество самоубийств среди пожилых людей резко возросло [10]. Кроме того, ранее проведенные исследования показали, что социальная изоляция увеличивает риск сердечно-сосудистых, аутоиммунных, нейродегенеративных заболеваний [11]. По данным первых исследований, в период пандемии свыше трети (37,1%) пожилых людей испытали депрессию и тревогу [12], а эмоциональная реакция у людей старше 60 лет была более очевидной, чем в других возрастных группах [13].

## Когнитивные и моторные симптомы ЦМА

Когнитивные нарушения, связанные с депрессией, частично перекрываются когнитивными нарушениями, развивающимися вследствие сосудистого процесса. В основном депрессия влияет на скорость мыслительных процессов, что приводит к нарушению исполнительных функций, рабочей памяти, беглости речи. Даже без специального обследования можно заметить нарушение концентрации внимания, снижение кратковременной памяти и ухудшение процесса припоминания [14]. Обычно пациенты с ЦМА испытывают трудности с одновременным выполнением нескольких задач, и им требуются повторяющиеся инструкции, поскольку они легко отвлекаются. Из-за снижения концентрации внимания и рабочей памяти становится трудно приобретать новые навыки или составлять план действий, следовать ему, контролировать процесс, корректировать план и достигать поставленных целей. Для оценки сосудистых когнитивных нарушений не рекомендуется использовать тест MMSE, поскольку он нечувствителен относительно исполнительных функций. Лучше использовать Монреальскую шкалу (MoCa), которая позволяет оценивать внимание и исполнительные когнитивные функции. По мере прогрессирования заболевания когнитивный дефицит усугубляется, а интенсивность аффективных нарушений снижается.

У пациентов с ЦМА могут наблюдаться легкие нарушения походки и равновесия, что увеличивает риск падений и переломов. Клиницисту необходимо помнить, что заболевания мелких сосудов головного мозга занимают первое место среди сосудистых причин ухудшения походки. Нормальный контроль походки включает в себя как двигательную систему, так и систему контроля когнитивных функций. Ходьба, т. е. планирование и выполнение движений, контроль позы, координация движений, обеспечивается ограниченными когнитивными ресурсами. Несмотря на то, что дисбазия — второй по значимости симптом ЦМА после когнитивных и аффективных нарушений, она часто игнорируется из-за незаметного начала и медленного прогрессирования. Походка становится неуверенной, утрачивает грацию. Часто предъявляемая жалоба на головокружение частично обусловлена ощущением неустойчивости, которое пациент неверно интерпретирует. Накапливается все больше доказательств связи потери целостности белого вещества головного мозга с замедлением походки и уменьшением длины шага. Для верификации сосудистой приро-

ды аффективных и когнитивных нарушений большое значение имеют результаты нейровизуализации. В соответствии с современными требованиями диагноз сосудистых когнитивных нарушений не является правомерным без нейровизуализационного подтверждения.

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦМА

Под ЦМА понимают синдром, объединяющий клинические и морфологические (нейровизуализационные) признаки, обусловленные поражением мелких церебральных сосудов (микрососудистым фиброзом, стенозом и окклюзией) и повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Очевидно, что патология этих сосудов крайне гетерогенна. Однако над всеми этиологическими причинами с большим отрывом доминирует возраст-зависимый атеросклероз, ассоциированный с другими сосудистыми факторами риска церебральной ишемии. Ведущим, но не облигатным фактором развития ЦМА является артериальная гипертензия. Например, диффузное поражение белого вещества головного мозга и клинические симптомы ЦМА могут наблюдаться и у нормотоников [15]. Сахарный диабет и ассоциированные с ним метаболические нарушения — еще один важный фактор поражения микрососудистого русла, включая микрососуды головного мозга. Старение, гипергомоцистеинемия, постменопауза, курение, дислипидемия также могут инициировать ЦМА.

Универсальным инициальным механизмом повреждения мелких сосудов является эндотелиальная дисфункция, приводящая к потере артериальной эластичности, что, в свою очередь, признано предиктором прогрессирующего поражения головного мозга. Эндотелий является барьером между циркулирующей кровью и стенкой сосуда. Здоровые эндотелиальные клетки ограничивают агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, контролируют проницаемость сосудов и регулируют тонус сосудов, что очень важно для обеспечения соответствия кровотока метаболическим потребностям. С возрастом и при наличии хронической гипертензии снижается способность ауторегуляции церебрального кровотока в ответ на колебания артериального давления, что вместе с более высокой жесткостью стенок сосудов приводит к увеличению скорости кровотока в церебральных артериолах. Эти гемодинамические изменения могут привести к повреждению церебрального эндотелия и изменению его проницаемости, что впоследствии становится причиной поражения паренхимы головного мозга. При повреждении эндотелия и нарушении его функции ускоряется каскад реакций, ведущий к атерогенезу. Фундаментальным признаком дисфункции эндотелия является нарушение биодоступности оксида азота (NO) и соответствующее уменьшение сосудистой дилатации в ответ на эндотелиальные раздражители. Основное последствие нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации — это увеличение периферического сопротивления. Кроме того, повышенное высвобождение  $O_2$ , разрушая радикал NO, нейтрализует его сосудорасширяющую способность. Помимо расширения сосудов, NO может нарушать агрегацию тромбоцитов, а также оказывать прямое противовоспалительное действие, увеличивая выработку интерлейкинов. Дисфункциональный эндотелий становится более проницаемым для липопротеинов и провоцирует протромботические изменения. Повышение уровня лейкоцитов и молекул эндотелиальной адгезии может приве-

сти к разрушению ГЭБ. Пролонгирование этих процессов влечет за собой нарушение функционирования мембран нервных клеток и их аксонов. Нейронные мембраны отличаются высоким метаболизмом, обусловленным ферментной активностью встроенных в них энзимных комплексов, которые обеспечивают функционирование рецепторов. Снижение метаболизма фосфолипидов мембран в условиях ухудшения перфузии — ключевой момент для формирования «порочных кругов» и развития целого каскада патофизиологических реакций, в первую очередь эксайтотоксического каскада и запуска механизмов программируемой гибели клеток (апоптоза). Наше собственное исследование показало позитивную связь между выраженностью аффективных нарушений и уровнем воспалительных маркеров эндотелиальной дисфункции [16].

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И COVID-19

Обзорные исследования показали, что пациенты с сосудистыми факторами риска более уязвимы перед SARS-CoV-2, поскольку сопутствующая им эндотелиальная дисфункция и срыв антиоксидантной защиты повышают вероятность заражения и способствуют более тяжелому течению заболевания [17]. В COVID-19 могут быть вовлечены различные механизмы цереброваскулярных нарушений, основным из которых является эндотелиальная дисфункция. Белковое моделирование, осуществленное на основе расшифрованного генома вируса, показало, что рецепторсвязывающий S-белок вируса имеет высокую аффинность к белку человека — ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) и использует его как точку входа в клетку. В свете тканевой тропности SARS-CoV-2 к клеткам, экспрессирующим ACE2, второй после легочной ткани важной мишенью для вируса является эндотелий сосудов [18]. Действительно, ACE2 обильно экспрессируется на эндотелиальных клетках как малых, так и крупных артерий и вен [19]. Активность ACE2 подавляется после вторжения SARS-CoV-2 в клетки. Это может привести к беспрепятственной активации ренин-ангиотензиновой системы, следствием чего являются провоспалительное и протромботическое состояние при COVID-19, а также повреждение эндотелия. Не случайно, что NO и ангиотензин II — два медиатора сосудистого тонуса, экспериментально связанные с фибриноидным некрозом. В свете потенциальной связи COVID-19 с повреждением эндотелия кажется правдоподобным, что пациенты с уже существующей эндотелиальной дисфункцией подвержены более тяжелому течению заболевания, учитывая решающую роль эндотелиальных клеток в поддержании гомеостаза сосудов и перфузии органов. Но даже перенесенный в легкой форме COVID-19 может ухудшить перфузию головного мозга и усугубить аффективные и когнитивные симптомы. У лиц с «молчащей» формой ЦМА инфекция SARS-CoV-2 может способствовать клинической манифестации симптомов.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЦМА

Появляется все больше доказательств того, что ЦМА — более динамичный процесс, чем считалось первоначально. Повреждения прогрессируют с течением времени, а долгосрочные результаты повреждающего влияния на головной мозг очень различны, что открывает широкие возможности целевой терапии. На ранних этапах ЦМА лечение проводится с учетом факторов риска и имеет целью пре-



# ВОСТРЕБОВАННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

реклама

Комбинация разработана  
совместно с академиком  
Яхно Н.Н.

РХ. ЛП-001935



## ▶ Винпотропил®

*Винпоцетин + пирацетам*

**Усиленный ноотроп  
в удобной форме выпуска  
делимой таблетки 10/800**

РХ. ЛСР-004850/10



Новая  
экономичная упаковка  
капсулы 400 мг № 56

## ▶ Холитилин®

*Холина альфосцерат*

**Препарат выбора для лечения  
выраженных возрастных  
нарушений деятельности мозга**

РХ. ЛСР-008177/10



## ▶ Мексив 6®

*Этилметилгидроксиперидина  
сукцинат + витамин В6 + Mg<sup>1,2</sup>*

**Уникальная комбинация для  
повышения устойчивости  
головного мозга к гипоксии**

С полной инструкцией по препаратам можно ознакомиться на сайте [canonpharma.ru](http://canonpharma.ru) в разделе неврология  
1 Громова О.А. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2017; 9 (1): 42-49  
2 Камчатнов П.Р. и соавт. Больной с хронической цереброваскулярной патологией на амбулаторном приеме, Поликлиника 2/2018.

Доступны в аптеках и на интернет-площадках

здравсити  СБЕР ЕАПТЕКА [apteka.ru](http://apteka.ru)

 **КАНОНФАРМА**  
продакшн  
[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

**ЗАО «Канонфарма продакшн»**  
141100, Московская область, г. Щелково,  
ул. Заречная, д. 105  
Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

дотвратить или значительно замедлить прогрессирование заболевания, в т. ч. развитие острых состояний. Основные стратегии лечения включают:

- ♦ нормализацию артериального давления (АД), углеводного и липидного обмена при его нарушении;
- ♦ борьбу с курением, ожирением и гиподинамией;
- ♦ ограничение употребления алкоголя, соли, животных жиров.

Для реализации этих мер в первую очередь следует мотивировать пациента к соблюдению правильной диеты, богатой антиоксидантами, расширению физической активности. У лиц, предпочитающих так называемую средиземноморскую диету, реже встречаются когнитивные нарушения [20]. Многочисленные исследования демонстрируют пользу снижения АД (в первую очередь в отношении лакунарных инсультов) до целевого уровня систолического АД менее 130 мм рт. ст. [21]. В настоящее время пересматривается взгляд на роль статинов. Если ранее считалось, что статины необходимы прежде всего для снижения уровня липопротеинов низкой плотности, то теперь мы располагаем убедительными доказательствами их кардиоваскулярной протекции. Статины улучшают вазомоторный резерв и функцию эндотелия благодаря ингибированию продукции васкулярного супероксида [22] и улучшению биодоступности NO. Таким образом, антиоксидантные свойства статинов начинают рассматриваться как самостоятельное терапевтическое средство для больных ЦМА.

Большинство методов лечения COVID-19, которые активно исследуются, сосредоточены на подавлении репликации вируса и чрезмерного иммунного ответа. Однако в свете вышесказанного активное лечение эндотелиальной дисфункции является многообещающим подходом для защиты уязвимых пациентов и улучшения исходов при COVID-19. Такая защита предполагает комбинированное лечение, включающее антиоксиданты, ноотропы, сосудистые препараты. Мультитаргетным действием в отношении редукции аффективных симптомов и улучшения когнитивного статуса обладает препарат МексиВ 6<sup>®</sup>, содержащий в составе этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) (125 мг), витамин В<sub>6</sub> в виде пиридоксина гидрохлорида (10 мг) и органическую соль магния с высокой биодоступностью в виде лактата дигидрата (315,9 мг) в качестве дополнительного компонента. Систематический анализ синергичных взаимодействий МексиВ 6<sup>®</sup> показал, что основными аспектами такого синергизма являются: защита нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток и обезвреживания избытка гомоцистеина; улучшение когнитивных функций, нейромышечной передачи; уменьшение тревоги за счет активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК и дофамина; нормализация метаболизма липидов и глюкозы благодаря снижению гипергликемии и улучшению переработки жиров [23]. ЭМГПС повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих стрессовых факторов, что важно в период длительного стресса, вызванного пандемией. МексиВ 6<sup>®</sup> может быть особенно полезен для лечения пациентов с ЦМА, имеющих аффективные симптомы с астеническим компонентом.

Одними из кандидатов, осуществляющих целевое воздействие на эндотелий и клеточные мембраны, являются ноотропные препараты. Винпотропил<sup>®</sup> представляет собой комбинацию двух компонентов в фиксированных дозах. Винпотропил<sup>®</sup> 10/800 таблетки содержит винпоцетина

10 мг и пирацетам 800 мг. Среди ноотропных препаратов пирацетам до настоящего времени сохраняет свое лидерство, в немалой степени благодаря уникальности механизма действия. К настоящему времени накоплено много свидетельств того, что эффект пирацетама обусловлен его взаимодействием с клеточными мембранами. Исследования с использованием синтетических мембран показали, что пирацетам связывается с полярной головкой фосфолипидных мембран, возможно, изменяя таким образом форму фосфолипидной мембраны, индуцируя преобразование липидной молекулы. Было показано, что мембранная текучесть понижается с возрастом, а пирацетам может восстанавливать этот процесс.

С другой стороны, эффекты пирацетама, безусловно, реализуются через влияние на нейротрансмиттерные системы. Пирацетам взаимодействует с холинергической, серотониновой, дофаминовой и глутаматной системами, хотя и не демонстрирует агонизма или антагонизма по отношению к специфическим рецепторам. Его основное действие проявляется на постсинаптическом уровне за счет повышения рецепторной плотности. Например, показано, что плотность холинергических рецепторов снижается с возрастом. Позитивные эффекты Винпотропила в отношении когнитивных функций отчасти могут быть результатом влияния на плотность холинергических рецепторов. Под влиянием пирацетама нормализовался холинергический дефицит, связанный со старением [24]. Свойство Винпотропила увеличивать мозговой кровоток обусловлено тем, что он снижает резистентность сосудов головного мозга без существенного изменения показателей системного кровообращения. Препарат не вызывает эффекта обкрадывания и усиливает кровоснабжение прежде всего в ишемизированных участках головного мозга. Благодаря комбинированному составу Винпотропил<sup>®</sup> оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития эндотелиальной дисфункции. Его действие проявляется в снижении вязкости крови и снижении резистентности сосудов головного мозга, в улучшении энергетического обмена клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий, что способствует улучшению памяти и других когнитивных функций. Благодаря своим эффектам препарат может рассматриваться как потенциальное средство защиты больных с ЦМА от инфекции SARS-CoV-2. Больным с ЦМА может назначаться комбинированная терапия по следующей схеме: Винпотропил<sup>®</sup> по 1 таблетке 3 р/сут и МексиВ 6<sup>®</sup> по 1 таблетке 3 р/сут с целью усиления воздействия на нейроваскулярную единицу.

Среди препаратов с доказанным нейротрофическим и нейропротективным действием в лечении умеренных когнитивных нарушений также широко используется холина альфосцерат (Холитилин<sup>®</sup>). Попадая в ткань головного мозга, холина альфосцерат становится донатором холина — предшественника ацетилхолина, важнейшего для когнитивных функций нейромедиатора, и глицерофосфата — предшественника фосфатидилхолина, необходимого компонента нейрональной мембраны [25]. Кроме того, препарат оказывает дозозависимое холиномиметическое действие, стимулируя выделение ацетилхолина из пресинаптической щели и устраняя ацетилхолинергический дефицит в головном мозге [25]. Холитилин<sup>®</sup> показан пациентам с когнитивными нарушениями, в т. ч. после перенесенного COVID-19. Лечение по возможности следует начинать с парентерального введения препарата (по

1000 мг/сут внутримышечно или внутривенно) в течение 2–3 нед. с последующим переходом на пероральный прием по 1200–1600 мг/сут, курсами до 6 мес. Холитилин® часто используют совместно с другими вазоактивными и нейрометаболическими препаратами [26].

При выраженных аффективных нарушениях может потребоваться назначение психотропной терапии. Препаратами первого выбора для лечения депрессии у пожилых лиц являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Они характеризуются наиболее благоприятным спектром переносимости, легко дозируются и, что крайне важно, не влияют на эффективность гипотензивной терапии. В группу СИОЗС входят пять препаратов: флуоксетин, пароксетин, эсциталопрам, сертралин и флувоксамин. Флуоксетин редко используется у пожилых лиц, поскольку обладает ярко выраженным активирующим эффектом и может в начале лечения спровоцировать или усугубить имеющуюся тревогу. Остальные препараты СИОЗС обладают сбалансированным эффектом в отношении тревоги: уменьшая тревогу, не вызывают седации и поведенческих нарушений. Однако сосудистые аффективные нарушения часто оказываются резистентными к антидепрессивной терапии. У этих пациентов частота полной ремиссии низка и обычно наблюдаются остаточные депрессивные симптомы. Поэтому наиболее эффективной оказывается комплексная терапия с включением препаратов, направленных на улучшение эндотелиальной функции.

Также врачи должны осознавать важность нефармакологических подходов, которые более эффективны, чем фармакотерапия, в лечении хронического стресса, тревоги и длительного горя. Такие подходы включают когнитивно-поведенческую терапию, а также поощрение духовной и физической активности. Эти подходы также показаны в целях повышения устойчивости к стрессу и уменьшения чувства одиночества [10].

#### Благодарность

Редакция благодарит ЗАО «Канонфарма продакшн» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

#### Литература

1. Mutlu U., Colijn J.M., Ikram M.A. et al. Association of retinal neurodegeneration on optical coherence tomography with dementia: a population-based study. *JAMA Neurol.* 2018;75:1256–1263. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1563.
2. Yip W., Sabanayagam C., Teo B.W. et al. Retinal microvascular abnormalities and risk of renal failure in Asian populations. *PLoS ONE.* 2015;10:e0118076. DOI: 10.1371/journal.pone.0118076.
3. Iadecola C., Duering M., Hachinski V. et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3326–3344. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.
4. Воробьева О.В., Фатеева В.В. Расстройство депрессивного спектра и качество жизни у пациентов с церебральной микроангиопатией. *Сеченовский вестник.* 2020;11(1):49–58. [Vorob'eva O.V., Fateeva V.V. Depressive disorder and quality of life in patients with cerebral microangiopathy. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(1):49–58 (in Russ.).] DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.1.27-36.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# XXIII КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

23-24 СЕНТЯБРЯ 2021

ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

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

#### В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА:

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

**ВАЖНЫЕ ДАТЫ:**  
**ДО 20 АПРЕЛЯ 2021**

срок приема заявок на доклад

**ДО 14 МАЯ 2021**

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



**УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ  
СЛУШАТЕЛЯ БЕСПЛАТНОЕ,  
РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА**



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



# Транзиторная ишемическая атака: агрессивная лечебная стратегия

Профессор Е.А. Широков

Филиал Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Москва

## РЕЗЮМЕ

*Сосудистые катастрофы, инсульт и инфаркт миокарда, в последние десятилетия занимают лидирующее место среди причин преждевременной смерти и стойкой утраты трудоспособности. Предупреждение сосудистых катастроф путем коррекции традиционных факторов сердечно-сосудистого риска является основным направлением в решении проблемы. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) увеличивают вероятность всех других сосудистых событий. Диагностика ТИА, уточнение причин и механизмов декомпенсации мозгового кровообращения, обоснованное, целенаправленное лечение могут предупредить развитие тяжелых осложнений у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и являются значительным профилактическим резервом. В статье представлена эволюция подходов к оценке ТИА как фактора риска сосудистых событий у пациентов высокого риска и использованию различных методик нейровизуализации, определяющих тактику ведения. Проанализированы эффективность и безопасность агрессивной лечебной тактики, предусматривающей назначение двойной антитромбоцитарной, антигипертензивной и гиполипидемической терапии. Сделаны акценты на различиях в подходах к назначению терапии в соответствии с рекомендациями ведущих кардиологических сообществ мира.*

**Ключевые слова:** транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, двойная антитромбоцитарная терапия, антигипертензивная терапия, гиполипидемическая терапия, статины, антиагреганты.

**Для цитирования:** Широков Е.А. Транзиторная ишемическая атака: агрессивная лечебная стратегия. РМЖ. 2021;5:42–44.

## ABSTRACT

Transient ischemic attack: an aggressive treatment strategy

E.A. Shirokov

Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russian Federation

*In recent decades, vascular catastrophes (stroke and myocardial infarction) are the leading causes of early death and permanent disability. The prevention of vascular catastrophes by modifying the classical cardiovascular risk factors is the key measure to address this issue. Transient ischemic attacks (TIAs) increase the risk of all vascular events. Diagnosing TIAs, clarifying the causes and mechanisms of the decompensation of cerebral blood circulation, and reasonable targeted treatment prevent severe complications in patients with high cardiovascular risk being a considerable preventive resource. This paper discusses the evolution of approaches that consider TIAs as a risk factor for vascular events in high-risk patients and the use of neuroimaging techniques that determine management strategy. The authors analyze the efficacy and safety of aggressive treatment approach implying the prescription of dual antithrombotic, antihypertensive, lipid-lowering therapies. The differences in the approaches to prescribe treatment according to the guidelines of the world leading cardiological societies are highlighted.*

**Keywords:** transient ischemic attack, stroke, dual antiplatelet therapy, antihypertensive therapy, lipid-lowering therapy, statins, antiplatelet drugs.

**For citation:** Shirokov E.A. Transient ischemic attack: an aggressive treatment strategy. RMJ. 2021;5:42–44.

## ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые катастрофы, к которым принято относить инсульт и инфаркт миокарда (ИМ), в последние десятилетия занимают лидирующее место среди причин преждевременной смерти и стойкой утраты трудоспособности. Предупреждение сосудистых катастроф путем коррекции традиционных факторов сердечно-сосудистого риска является основным направлением решения проблемы, которая остается важнейшим препятствием для дальнейшего увеличения продолжительности жизни человека. Однако повышение эффективности мер по предупреждению сосудистых катастроф возможно только в рамках прецизионной медицины, которая учитывает индивидуальные признаки болезни и биомаркеры, указывающие на ранние проявления обострения заболевания сердечно-сосудистой системы (ЗССС) [1].

Транзиторные ишемические атаки (ТИА) — это предиктор ишемического инсульта (ИИ) и биомаркер неблагоприятного течения ЗССС. ТИА увеличивают вероятность

не только ИИ, но и остро коронарного синдрома (ОКС), артериальных тромбозов другой локализации и других сосудистых событий [2, 3]. После ТИА вероятность сосудистого события (инсульта, ИМ, артериальных и венозных тромбозов) в течение года превышает 50% [2, 4]. Диагностика ТИА, уточнение причин и механизмов декомпенсации мозгового кровообращения, обоснованное, целенаправленное лечение — все это вместе может предупредить развитие тяжелых осложнений у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и является значимым, не до конца используемым профилактическим резервом.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТИА

Кратковременная обратимая дисфункция головного мозга, связанная с острой церебральной ишемией без признаков структурных повреждений, определяемых современными методами визуализации (КТ, МРТ), — тако-

во наиболее близкое к потребностям современной клинической практики определение ТИА. ТИА — это всегда клиническая манифестация опасной сердечно-сосудистой патологии и основание для детального обследования больного с целью уточнения причин и механизмов декомпенсации мозгового кровообращения [5, 6]. Преходящее нарушение мозгового кровообращения говорит об обострении ЗССС, которое может проявляться декомпенсацией как в церебральном, так и в коронарном сосудистом бассейне. Сходным с ТИА по этиологии и патогенезу патологическим процессом в коронарном сосудистом бассейне является ОКС. Принятая при ОКС фармакоинвазивная стратегия ведения больных показала высокую эффективность и способствовала значительному снижению числа ИМ [7–9]. Порядок оказания помощи пациентам с ОКС предполагает неотложные действия, которые включают двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) с нагрузочными дозами ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, контроль артериального давления (АД) в пределах целевых значений и интенсивную гиполипидемическую терапию. Хотя клиническое и патогенетическое сходство ОКС без подъема ST и ТИА представляется очевидным, стратегии ведения больных с ТИА существенно отличаются, что принято связывать с гетерогенностью цереброваскулярной патологии [6, 9, 10]. Однако гетерогенность синдрома ТИА не может служить оправданием наблюдательной тактики ведения больных и отказа от активной, а может быть, и агрессивной терапии. Факты свидетельствуют о том, что 40% больных с симптомами ТИА получают медицинскую помощь лишь через 24 ч, а время (медиана) от появления первых симптомов острой церебральной ишемии до оказания медицинской помощи составляет 4,5 ч (у больных с ОКС — 2,2 ч) [6, 10]. Многочисленные клинические наблюдения пациентов с ТИА показывают, что очаговая неврологическая симптоматика проявляется очень кратковременно — в среднем в течение 12–14 мин [4]. Сохранение признаков дисфункции мозга в течение нескольких часов — всегда результат структурных повреждений, верификация которых зависит исключительно от возможностей диагностики. Отсутствие болевого синдрома и быстрый регресс неврологических симптомов часто вводят в заблуждение пациентов и врачей. Кратковременные моно- и гемипарезы, расстройства речи и зрительные нарушения обычно свидетельствуют о существовании нестабильной атеросклеротической бляшки, кардиогенной эмболии или эмболии из неизвестного источника. ТИА как гетерогенный клинический синдром всегда требует тщательного кардионеврологического обследования больного с целью уточнения причин и механизмов острой церебральной ишемии и выбора антитромботической стратегии в рамках вторичной профилактики [6, 11–14]. У больных с фибрилляцией предсердий вторичная профилактика инсульта основана на применении антикоагулянтов, у больных с выраженными атеросклеротическими изменениями артерий головного мозга целесообразно назначение антиагрегантов [14]. Для больных с ТИА и доминирующими признаками церебральной микроангиопатии контроль АД и назначение статинов следует считать важным направлением лечения наряду с антиагрегантной терапией [13–15]. Кардионеврологическое обследование больных с ТИА может включать в себя различные ультразвуковые исследования артерий головного мозга, ЭКГ и холтеровское мониторирование, эхокардиографию, лабораторные исследования,

позволяющие оценить состояние гемостаза и углеводного обмена, функцию печени и почек. Нейровизуализация необходима как метод оценки состояния головного мозга для определения дальнейшей стратегии ведения больного. С 2018 г. клинические рекомендации АНА/ASA расширили возможности скринингового исследования головного мозга для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) от КТ без контрастирования до МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения и с контрастированием [11].

## НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ И АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты нейровизуализации могут оказать существенное влияние на выбор методов лечения. Агрессивное ведение больных с применением ДАТ увеличивает риск внутримозговых кровоизлияний (ВЧК). И это существенно ограничивает лечение больных с ТИА в отличие от больных с ОКС. И хотя действующие клинические рекомендации позволяют назначать ДАТ всем больным с ТИА и малыми ИИ, безопаснее начать лечение с приема нагрузочной дозы ацетилсалициловой кислоты (300–325 мг), а клопидогрел (как второй компонент ДАТ) в нагрузочной дозе 300 мг включить в схему лечения после проведения МРТ (КТ) [3, 4, 11]. Необходимо отметить, что российские клинические рекомендации 2017 г. демонстрируют более осторожный подход к ДАТ, предписывая назначение двух антитромбоцитарных препаратов только пациентам, имеющим, наряду с картиной острой церебральной ишемии, и кардиологические показания для более агрессивной терапии [12]. Если по результатам нейровизуализации у больного обнаруживаются биомаркеры высокого риска ВЧК, врач в связи с этим может ограничить агрессивность лечения (табл. 1).

Если при МРТ (КТ) не обнаруживаются биомаркеры высокого риска ВЧК, то ДАТ в течение 2–3 нед. заметно снижает вероятность всех сосудистых событий и ИИ. Нагрузочные дозы (300–325 мг для ацетилсалициловой кислоты и до 300 мг для клопидогрела) были использованы в клинических исследованиях, результаты которых показали снижение вероятности инсульта в течение 90 дней после ТИА на 32% [13–16]. В работах [14, 17–19] установлено, что преимущества от назначения ДАТ получают больные с ТИА и малыми ИИ без признаков амилоидной церебральной ангиопатии. Клинические рекомендации АНА/ASA 2018 г. разрешают применение ДАТ при ТИА

Таблица 1. Биомаркеры высокого риска ВЧК

Биомаркер	Патологические процессы, связанные с высоким риском ВЧК
Выраженные признаки атрофии мозга	Дегенеративные заболевания нервной системы, болезнь Альцгеймера, амилоидоз
Расширение периваскулярных пространств	Нарушения обмена миелина
Последствия мелких субкортикальных кровоизлияний	Амилоидная микроангиопатия
Выраженная лейкоэнцефалопатия и расширение ликворных пространств	Метаболическая энцефалопатия

и ИИ, допуская возможность продления такой терапии до 3 мес. [11]. Последние европейские руководства демонстрируют более осторожный подход к агрессивной антитромботической терапии, ограничивая продолжительность ДАТ 10–21 сут [17]. Таким образом, активная антитромбоцитарная терапия для пациентов с ТИА не только возможна, но и в высшей степени целесообразна [10, 17, 18]. Очевидной представляется тенденция последних лет к увеличению активности антитромботической терапии при ТИА. Антитромбоцитарные препараты назначают как можно раньше в комбинациях и дозах, которые в максимальной степени предупреждают повторные сосудистые события. Относительно новое понятие «ранняя вторичная профилактика» предполагает активное или даже агрессивное ведение больных в первые часы и дни после появления симптомов декомпенсации кровообращения в церебральном сосудистом бассейне. Антиагреганты назначают независимо от предполагаемого подтипа ОНМК. Однако через несколько дней после кардионеврологического обследования больные с фибрилляцией предсердий должны получать антикоагулянты вместо антиагрегантов. Принципиальный подход к активному ведению больных с ТИА не ограничивается антитромботической терапией. Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия для пациентов с признаками ТИА отличается от стратегии, которая применяется при крупноочаговых инсультах.

## КОНТРОЛЬ АД И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Агрессивная терапия ТИА, кроме ДАТ, предполагает назначение гиполипидемической и антигипертензивной терапии с достижением целевых значений АД (130/80 мм рт. ст.) так скоро, как это только возможно. Такая лечебная стратегия существенно отличается от принятого в действующих рекомендациях порядка оказания помощи больным с ОНМК, в которых не упоминаются статины, а артериальная гипертензия до 180 мм рт. ст. считается допустимой в первые часы заболевания [12]. Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска ИИ и частым спутником острого периода сосудистой катастрофы. Причины артериальной гипертензии в остром периоде ИИ связывают с активацией нейроэндокринных и нейрогенных механизмов регуляции АД, ишемией стволовых структур мозга, госпитальным стрессом, срывом ауторегуляции мозгового кровообращения [20]. Оптимальные значения систолического и диастолического АД в острой фазе ИИ не установлены, и у клиницистов нет на этот счет единого мнения. Крупные исследования, которые должны решить этот вопрос, в настоящее время еще не закончены [20–22]. Единственный аргумент, оправдывающий высокий уровень АД в остром периоде ИИ, — это предполагаемая возможность наилучшей перфузии ткани мозга в области ишемического очага при высоком системном давлении в условиях срыва ауторегуляции [23, 24]. Однако результаты последних исследований не поддерживают эту идею [24]. Предположение о благоприятном влиянии высокого систолического АД на поврежденный мозг представляется необоснованным и в отношении периваскулярного отека, так как у больных с высокими значениями АД и формирующимся инфарктом мозга отек в зоне повреждения более выражен [24, 25]. Еще менее обоснованным представляется сохранение «ле-

чебной» артериальной гипертензии у больных с ТИА. Преходящая фокальная церебральная ишемия очень часто ассоциируется с гипертоническим кризом, церебральным вазоспазмом и тромбоэмболией. Во всех случаях ТИА условия для восстановления церебрального кровотока будут лучше при показателях АД, близких к нормальным. Гиполипидемическая терапия статинами не упоминается в руководствах по ведению больных в остром периоде инсульта, но активно используется у больных с ТИА [2, 3, 25]. Плейотропные эффекты статинов, обеспечивающие уменьшение отека, стабилизацию атеросклеротических бляшек и восстановление микроциркуляции, могут оказаться полезными не только для предупреждения повторного сосудистого события. Исследования, в которых для верификации результатов интенсивной гиполипидемической терапии у больных с атеротромботическим ИИ были использованы биомаркеры воспаления и деструкции тканей (высокочувствительный С-реактивный белок и матриксная металлопротеаза 9), показали эффективность аторвастатина в суточной дозе 60 мг [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транзиторные ишемические атаки как клинический вариант ОНМК должны расцениваться в качестве предиктора неблагоприятного течения ЗССС с высокой вероятностью тяжелых, необратимых повреждений сердца и мозга. Больные с клиническими признаками ТИА требуют неотложной госпитализации и лечения в такой же степени, как и больные с ОКС. Агрессивная антитромботическая терапия антиагрегантами при ТИА имеет высокий превентивный потенциал, оказывая существенное влияние на развитие всех патогенетических подтипов ИИ и других сосудистых событий. Антигипертензивная терапия, направленная на достижение целевых значений АД, безопасна для больных без признаков формирования крупноочагового инфаркта мозга. Гиполипидемическая терапия статинами обеспечивает ангиопротективный эффект, что вполне обосновано и безопасно для больных с ТИА. Своевременная диагностика ТИА, неотложная госпитализация, немедленная визуализация мозга и ранняя агрессивная терапия создают высокий превентивный потенциал, реализация которого может предотвратить до 80% сосудистых событий.

## Литература

1. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М. Клиническая кризология в кардионеврологии. М.: КБОРУМ; 2013. [Simonenko V.B., Shirokov E.A., Frolov V.M. Clinical crizology in cardioneurology. M.: Kvorum; 2013 (in Russ.).]
2. Amarenco P., Lavallée P.C., Tavares L.M. et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Eng J Med.* 2018;378(23):2182–2190. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712.
3. Giles M.F., Albers G.W., Amarenco P. et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study. *Neurology.* 2011;77:1222–1228. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182309f91.
4. Uchiyama S., Amarenco P., Minematsu K. et al. TIA as acute cerebrovascular syndrome. *Front Neurol Neurosci.* Basel, Karger, 2014;33:135–146. DOI: 10.1159/000351914.
5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
6. Bae H.J., Yoon B.W., Kang D.W. et al. Correlation of coronary and cerebral atherosclerosis: difference between extracranial and intracranial arteries. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:112–119. DOI: 10.1159/000090209.
7. Mozaffarian D., Benjamin E., Go A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. *Circulation.* 2016;133(4): e38–e360.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века

Профессор В.В. Захаров, К.Б. Слепцова, О.О. Мартынова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена одной из часто встречающихся форм хронического нарушения мозгового кровообращения — хронической ишемии мозга (ХИМ), факторами риска развития которой являются различные заболевания с поражением сосудов небольшого калибра (микроангиопатия): артериальная гипертензия, сахарный диабет, церебральная амилоидная ангиопатия, реже — генетические васкулопатии, васкулиты и др. Рассмотрены основные патогенетические механизмы хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга: повторные инфаркты мозга без клиники инсульта, микрокровоизлияния, очаговые и диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз). Подробно освещены вопросы, касающиеся самых ранних и частых клинических проявлений ХИМ — когнитивных нарушений, особенностью которых является в преимущественном расстройстве внимания, управляющей и зрительно-пространственных функций при относительной сохранности памяти. Лечение пациентов с ХИМ, помимо контроля факторов риска, предусматривает назначение патогенетически обоснованной терапии, направленной на основные механизмы повреждения мозга и/или активизацию процессов нейрорепарации. В статье представлен опыт использования нейропротективного и нейротрофического препарата Целлекс® при сосудистых заболеваниях головного мозга, рассмотрено его влияние на выраженность когнитивных расстройств.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, немые инфаркты, лейкоареоз, микрокровоизлияния, сосудистые когнитивные нарушения, нейропротекция.

**Для цитирования:** Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. РМЖ. 2021;5:45–49.

## ABSTRACT

Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century  
V.V. Zakharov, K.B. Sleptsova, O.O. Martynova

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow

The article is devoted to one of the most common forms of chronic cerebral circulatory disorders — chronic cerebral ischemia (CCI), the risk factors of which are various diseases with small-caliber vascular lesions (microangiopathy): arterial hypertension, diabetes mellitus, cerebral amyloid angiopathy, less common — genetic vasculopathy, vasculitis, etc. The article also considers the main pathogenetic mechanisms of chronic progressive vascular cerebral damage: recurrent brain infarctions without stroke, microhemorrhages, focal and diffuse changes in the white matter (leukoareosis). The questions concerning the earliest and most common clinical manifestations of CCI — cognitive disorders, the peculiarity of which is the inability to concentrate, problems with control and visuospatial functions with relative memory preservation, are covered in detail. In addition to controlling the risk factors, treatment of patients with CCI involves the prescription of pathogenetically based treatment aimed at the main mechanisms of brain damage and/or activation of the neurorestoration processes. The article presents the experience of using the neuroprotective and neurotrophic drug, Cellex®, in cerebral vascular diseases, and considers its effect on the severity of cognitive disorders.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, silent strokes, leukoareosis, microhemorrhages, vascular cognitive disorders, neuroprotection.

**For citation:** Zakharov V.V., Sleptsova K.B., Martynova O.O. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. RMJ. 2021;5:45–49.

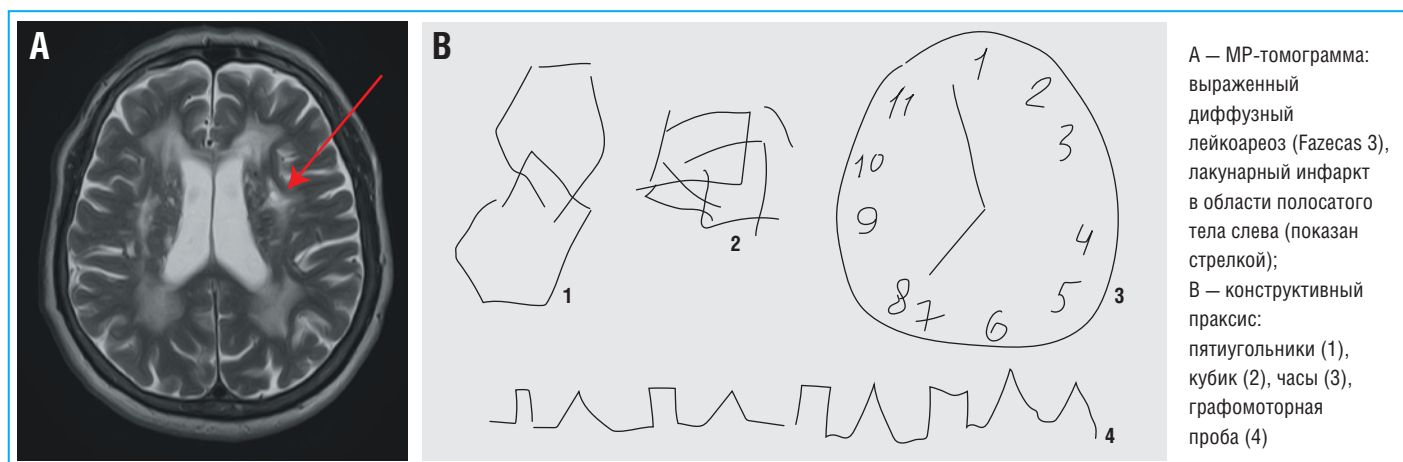
## ВВЕДЕНИЕ

Хронические цереброваскулярные заболевания представляют собой самую распространенную неврологическую патологию среди взрослых пациентов. В 2017 г. на каждые 100 тыс. населения нашей страны было зарегистрировано 5566 пациентов с диагнозом «другие цереброваскулярные заболевания». В повседневной неврологической практике под этим шифром обычно кодируется так называемая хроническая ишемия мозга (ХИМ), поэтому на основании приведенных данных мы можем судить о распространенности ХИМ. В 2017 г. в РФ было официально зарегистрировано 6 527 568 пациентов с данным диагнозом, что составляет около 5% населения страны [1]. Даже принимая во внимание весьма вероятную гипердиагностику ХИМ, приве-

денные данные свидетельствуют о чрезвычайно широком распространении хронических нарушений мозгового кровообращения в клинической практике.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХИМ

Так как в основе ХИМ лежит патология сосудов небольшого калибра, ее важнейшими этиологическими факторами являются классические виды микроангиопатии, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и их сочетание. При этом наиболее уязвимы длинные перфорантные церебральные сосуды, поэтому первые морфологические и радиологические признаки ХИМ обычно выявляются в области подкорковых серых узлов и глубинных отделах белого вещества головного мозга [2–5].



**Рис. 1.** Пациентка 66 лет, с многолетним анамнезом (не менее 20 лет) неконтролируемой артериальной гипертензии. Острый дебют когнитивных нарушений с последующим постепенным регрессом. На момент осмотра: MMSE 22 балла, выраженная амнезия, конструктивная апраксия, недостаточность обобщений. В неврологическом статусе – умеренная туловищная атаксия

Основными патогенетическими механизмами хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга служат повторные инфаркты мозга без клиники инсульта, микрокровоизлияния и диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз).

*Немые инфаркты* головного мозга выявляются у 5–40% лиц старше 40 лет в зависимости от возрастной категории [6]. При артериальной гипертензии немые инфаркты выявляются более чем у половины пациентов [7]. В 90% случаев они локализируются в области подкорковых серых узлов или глубоких отделах белого вещества. Обнаружение немого инфаркта мозга ассоциировано с двукратным увеличением риска симптомного ишемического инсульта [7, 8]. Также весьма убедительно доказана связь немых инфарктов с когнитивными расстройствами: по данным многочисленных исследований, у пациентов с немymi инфарктами показатели краткой шкалы оценки психического статуса и MoCa-теста достоверно ниже, чем у сверстников без инфарктов мозга [9].

*Микрокровоизлияния* представляют собой результат диапедезного пропитывания плазмы и форменных элементов крови через сосудистую стенку. Наличие микрокровоизлияний свидетельствует об особом характере воспалительных изменений сосудистой стенки, сопровождающихся повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Обнаружение микрокровоизлияний ассоциировано с пятикратным повышением риска симптомного геморрагического инсульта [10].

*Диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз, сосудистая лейкоэнцефалопатия)* (рис. 1) представляют собой самую частую находку при выполнении МРТ головного мозга у лиц пожилого возраста. По данным международных популяционных исследований, распространенность изменений перивентрикулярного белого вещества у лиц старше 55 лет составляет 28–94% в зависимости от возрастной группы, а подкоркового белого вещества — 48–97% [11, 12]. По общему признанию, артериальная гипертензия и другие сосудистые заболевания являются доказанными факторами риска лейкоареоза. Однако его патогенез продолжает уточняться. Появляются данные о том, что снижение перфузии белого вещества наступает уже *после* развития патологических морфологических изменений, и это заставляет пересмотреть роль

хронической ишемии [13]. Впрочем, нужны дальнейшие исследования для окончательных выводов. Несомненно, что клиническим коррелятом лейкоареоза являются когнитивные нарушения, в первую очередь выражающиеся в снижении темпа познавательной деятельности.

Представляют большой интерес данные, показывающие, что выраженность сосудистых изменений головного мозга может уменьшаться в процессе динамического наблюдения за пациентом [14]. Однако механизмы регресса лейкоареоза и других сосудистых поражений нуждаются в уточнении. Также пока точно неизвестно, какие факторы способствуют регрессу морфологических проявлений хронической цереброваскулярной патологии и как это отражается на клинической симптоматике.

## Клинические проявления ХИМ

Хроническое цереброваскулярное поражение головного мозга длительное время остается бессимптомным или проявляется снижением когнитивных функций. Наличие или отсутствие клинических проявлений зависит от выраженности сосудистых изменений, преморбидного интеллектуального уровня пациента и степени церебральной атрофии.

Особенностью сосудистых когнитивных расстройств является их преимущественно подкорковый характер [15–19]. При этом на первый план выходят снижение темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебания концентрации внимания (флуктуации), нарушение управляющей функции (недостаточность контроля поведения) и конструктивная (зрительно-пространственная) диспраксия. Память при «чистой» сосудистой патологии, без болезни Альцгеймера, страдает в небольшой степени, преимущественно на отдаленные, эмоционально незначимые события и малозначительные детали информации. При этом не наблюдается закона Рибо, т. е. преобладания фиксационной и антероградной амнезии над ретроградной.

*Брадифрения* проявляется замедлением процессов восприятия, анализа, запоминания и обучения: пациенту нужно значительно больше времени для выполнения умственной работы, чем раньше [16]. При этом пациенты могут предъявлять жалобы на трудности концентрации внимания, общую слабость, чувство «пустоты» или «тумана» в голове,

сниженную эффективность интеллектуальной работы. Для объективизации брадифрени требуются нейропсихологические тесты, в которых учитывается время выполнения задания. К их числу относятся проба Шульте, тест прокладывания пути (англ.: trail making test), тест «Символы и цифры» (англ.: Digit Symbol) и др. Следует учитывать, что темп познавательной деятельности — очень динамичный показатель, на который влияют эмоциональное состояние человека и степень его вовлеченности в выполнение задания. Поэтому для того, чтобы вынести обоснованное заключение о наличии или отсутствии данного симптома, желательны повторные нейропсихологические исследования.

*Флуктуации* выражаются в значительных колебаниях темпа и эффективности познавательной деятельности, когда одинаковые по трудности когнитивные задания выполняются с разным результатом [18, 19]. Типичной жалобой при этом является повышенная утомляемость при умственной работе. Для объективизации нарушений можно использовать те же методики, что и для диагностики брадифрени. При этом учитывается время или результативность выполнения равных по затратам труда частей задания. Например, фиксируется время прохождения первых 5 цифр в пробе Шульте (или в тесте прокладывания пути), потом вторых 5 цифр и т. д. Значительная разница во времени будет говорить о наличии флуктуаций. Как и брадифрени, флуктуации внимания являются динамичным показателем, который может значительно варьировать у одного и того же пациента в зависимости от его эмоционального состояния и мотивации.

*Нарушение управляющей функции* является более поздним симптомом сосудистых когнитивных нарушений, как правило, заметным лишь на дементной стадии цереброваскулярного заболевания. Нарушение управляющей функции приводит к снижению чувства дистанции, не критичности и дезингибиции. У пациентов наблюдаются многословность, патологическая обстоятельность, порой излишняя откровенность, плоский, «лобный» юмор, для них характерна внешняя неряшливость, раздражительность и эмоциональная лабильность [15, 16, 18, 19].

*Конструктивная диспраксия* — очень важный индикаторный симптом ХИМ, поскольку наиболее легко выявляется при клинической диагностике [18, 19]. Для его определения необходимо попросить пациента нарисовать объемную фигуру: кубик, стол с четырьмя ножками или домик (см. рис. 1).

Остается весьма сложным и не до конца изученным вопрос *некогнитивных проявлений* ХИМ. Как свидетельствуют многочисленные современные российские исследования, головные боли, вестибулярное головокружение, шум в голове, нарушение сна и другие субъективные неврологические симптомы хоть и не связаны с цереброваскулярной патологией причинно-следственной связью, но представляют собой распространенные коморбидные состояния [20–23]. Возможно, одним из факторов, обеспечивающих коморбидность субъективных неврологических расстройств (особенно болевых синдромов) и хронического цереброваскулярного заболевания, являются эмоциональные расстройства. По некоторым данным, сосудистые когнитивные нарушения подкоркового характера довольно часто сопровождаются конгруэнтными изменениями в эмоциональной сфере в виде легких тревожных и/или депрессивных расстройств, апатии и эмоциональной лабильности. Обсуждаются различные механизмы развития

указанных эмоциональных нарушений, такие как реакция на болезнь или осознание когнитивных проблем, а также собственно органическое сосудистое поражение головного мозга (гипотеза «сосудистой депрессии») [24–26].

В неврологическом статусе пациентов с ХИМ часто присутствуют псевдобульбарный синдром и нарушения ходьбы различной степени тяжести [27–29]. Обычно неврологические расстройства присоединяются лишь на поздних стадиях сосудистого поражения головного мозга, в т. ч. у пациентов с повторными инсультами в анамнезе и с выраженными нейрокогнитивными нарушениями. Наличие первичной неврологической симптоматики является важным аргументом в пользу сосудистой природы патологического процесса. Однако в редких случаях возможно развитие выраженных сосудистых когнитивных нарушений без значимых изменений в неврологическом статусе.

*Нарушения ходьбы* на поздних стадиях ХИМ объясняются нарушением связи между лобной корой, подкорковыми базальными ганглиями и мозжечком. Играют роль также и другие факторы: непосредственное сосудистое поражение подкорковых структур и мозжечка, пирамидные расстройства вследствие перенесенных инсультов, коморбидные заболевания периферической нервной системы (например, при сахарном диабете) и экстраневральная патология (заболевания суставов, ожирение и др.). Характерны ходьба на широкой базе, короткий шаг, шарканье и частые падения [28, 29].

## Диагностика ХИМ

К сожалению, в настоящее время не существует общепризнанных диагностических критериев хронического цереброваскулярного заболевания. Вероятно, это одна из основных причин очевидной гипердиагностики ХИМ в повседневной клинической практике. Однако ввиду того, что основным клиническим проявлением ХИМ являются когнитивные нарушения, можно использовать диагностические критерии сосудистых когнитивных нарушений.

Для скрининга сосудистых когнитивных нарушений в настоящее время рекомендуется использовать Монреальскую когнитивную шкалу как наиболее чувствительную в отношении легких когнитивных расстройств по подкорковому типу [30]. Однако тестирование по данной методике занимает 10–15 мин, что непозволительно долго для ежедневного амбулаторного приема. В качестве альтернативы можно использовать методику «Мини-Ког», хотя ее чувствительность на ранних стадиях хронического цереброваскулярного заболевания существенно меньше [31].

Для верификации сосудистой природы когнитивных нарушений, выявленных с помощью шкал, необходимо выполнить МРТ головного мозга. Без МРТ диагноз считается предположительным.

## Лечение ХИМ

Диагностика ХИМ требует полноценного обследования сердечно-сосудистой системы пациента для выявления основной причины сосудистого поражения головного мозга и всех иных имеющихся факторов сосудистого риска. Адекватный контроль заболеваний сердечно-сосудистой системы и оптимизация образа жизни (отказ от вредных привычек, физическая активность) имеют первостепенное



значение для профилактики инсульта и прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств.

Следует отметить, что наличие клинических и/или нейрорадиологических признаков ХИМ, в т. ч. немых инфарктов, само по себе не является основанием для назначения антиагрегантной или антикоагулянтной терапии [32]. Однако в таком случае врачу следует повторно собрать подробный анамнез, чтобы уточнить, не было ли в прошлом инсультов со стертой или атипичной клинической картиной. При наличии острых нарушений мозгового кровообращения антиагрегантная или антикоагулянтная терапия проводится в соответствии с общепринятыми правилами вторичной профилактики инсульта.

С патогенетической целью пациентам с синдромом ХИМ проводится терапия нейрометаболическими и вазотропными препаратами. К настоящему времени российскими неврологами накоплен значительный позитивный опыт использования препарата Целлекс®, который обладает нейропротективным и нейротрофическими эффектами. Целлекс® представляет собой высокомолекулярный белково-пептидный комплекс, полученный из эмбриональной ткани головного мозга сельскохозяйственных животных. Он содержит биологически активные нейропептиды с молекулярным весом от 10 кДа до 250 кДа, которые моделируют физиологические эффекты эндогенных нейротрофических факторов, таких как BDNF (brain derived neurotrophic factor), факторы роста нервов, антиапоптотические сигнальные молекулы и др. В лабораторных условиях установлено, что Целлекс® содержит более 1200 сигнальных молекул и биологически активных нейропептидов. Действующие вещества хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и максимально накапливаются в зоне очагового повреждения головного мозга [33–35].

Применение Целлекса приводит к нормализации физиологического баланса между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией: снижается эксайтотоксичность, связанная с повышенным выбросом глутамата и аспартата, и, напротив, повышается синтез  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Происходит ингибирование эндогенных факторов апоптоза и локальных воспалительных реакций, торможение активности макрофагов. На фоне приема препарата отмечается усиление антиоксидантной защиты, что, наряду с уменьшением активности местного воспаления, повышает выживаемость нейронов в условиях ишемии, гипоксии и нейродегенеративного повреждения. Одновременно наблюдается активизация процессов нейропластичности и нейрогенеза: рост дендритов и аксонов с формированием новых синапсов и в конечном итоге образованием новых функционально значимых нейрональных сетей. Биологически активные молекулы, входящие в состав Целлекса, способствуют миграции нейробластов к очагу поражения и их конечной дифференцировке и стимулируют ангиогенез за счет многократного ускорения пролиферации эндотелиоцитов [33–35].

В экспериментальных условиях нейропротективные и нейротрофические эффекты Целлекса были убедительно продемонстрированы на моделях неполной глобальной ишемии, ишемического и геморрагического инсульта. У экспериментальных животных, перенесших операцию по двусторонней перевязке сонных артерий, Целлекс способствовал большей выживаемости нейронов и меньшей выраженности поведенческих расстройств в послеоперационном периоде. В другой работе был смоделирован двусторонний инфаркт префронтальной локализации, при

этом одна группа животных получала исследуемый препарат до инфаркта, другая — после инфаркта, а третья группа получала физиологический раствор. Было показано, что наибольшая сохранность мозгового вещества и степень восстановления неврологических функций наблюдались у экспериментальных животных, получавших лечение после церебрального инфаркта. При смоделированном в эксперименте геморрагическом инсульте последующее введение Целлекса также способствовало уменьшению некротического очага с формированием на его периферии новых сосудов (неоангиогенеза) [33].

Целлекс не первый год успешно используется в повседневной клинической практике как у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, так и при ХИМ, а его эффективность подтверждена в ряде серьезных исследований высокого методологического уровня. Так, в открытом сравнительном исследовании Г.Н. Бельской и соавт. [36], проведенном на базе 6 российских сосудистых центров, данный препарат назначали в остром периоде церебрального инсульта. Всего участвовали 178 пациентов в возрасте от 35 до 80 лет, из них у 146 был ишемический инсульт, а у 32 — геморрагический. Восемьдесят восемь пациентов получали Целлекс® и терапию основного сосудистого заболевания, остальные — только терапию сосудистого заболевания. Было показано, что дополнительное назначение Целлекса способствует более значимому регрессу неврологической симптоматики по шкале NIHSS. При этом наибольший эффект отмечен у пациентов со среднетяжелым и тяжелым инсультом [36]. Впоследствии клиническая эффективность Целлекса в остром и раннем восстановительном периоде инсульта была подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. В работе TSEL-IV-2013 принимали участие 8 российских сосудистых центров (480 пациентов с ишемическим инсультом). Терапия Целлексом началась на первые или на вторые сутки после сосудистого события, и после традиционного курса терапии наблюдались достоверно более значимый регресс неврологических расстройств в целом, а также уменьшение выраженности дисфазических расстройств, нарушений памяти и внимания. При этом у более тяжелых пациентов терапевтический эффект был более значительным [35]. Благоприятный эффект Целлекса в отношении двигательных функций, речи, психоэмоционального состояния и когнитивных функций после перенесенного инсульта был показан также в других работах [37–42]. По некоторым данным, при инсультах в вертебрально-базиллярной системе терапия данным препаратом способствует более быстрому восстановлению функции глотания [43]. Есть положительный опыт сочетания нейропротективной терапии Целлексом с системным внутривенным тромболитиком [44]. По данным Ф.А. Хабирова и соавт. [45], терапия Целлексом способствует более значительному регрессу неврологических расстройств в восстановительном периоде инсульта по сравнению с кортексином.

В работе Т.А. Абусевой и соавт. [46] Целлекс® назначали пациентам с диагнозом ХИМ. У всех пациентов был острый сосудистый эпизод в анамнезе или немой инфаркт мозга, по данным МРТ. Было показано, что терапия этим пептидным препаратом способствует значительному регрессу имеющихся когнитивных расстройств, в первую очередь в сфере контроля поведения (управляющая функция) и зрительно-пространственного восприятия и праксиса.

Следует отметить, что указанные когнитивные функции являются самыми уязвимыми при сосудистых заболеваниях головного мозга. При этом авторы наблюдали не только непосредственный, но и отложенный во времени эффект лечения: когнитивные функции у пациентов продолжали улучшаться в течение месяца после окончания терапии.

Обычно Целлекс® назначают по 0,1–0,2 мг подкожно, 10 инъекций на курс. Для усиления клинического эффекта курс можно повторить через 10–30 дней. Препарат безопасен и, как правило, не вызывает нежелательных явлений у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга — это собирательное понятие, которое объединяет различные сосудистые поражения головного мозга, развивающиеся без инсульта. В каждом случае целесообразно попытаться установить конкретную причину цереброваскулярной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, церебральная амилоидная ангиопатия и др.) для определения стратегии персонализированной базисной терапии. С патогенетической целью при различных хронических сосудистых заболеваниях головного мозга следует использовать препараты с нейропротективной и нейротрофической активностью.

## Благодарность

Редакция благодарит АО «Фарм-синтез» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Литература

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. М.; 2018. (Электронный ресурс.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 05.01.2021). [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A. et al. The general incidence of the adult population of Russia in 2017. Part 4. M.; 2018. (Electronic resource.) (in Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (access date: 05.01.2021).
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
3. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
4. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia. In: Morris J.C., eds. *Handbook of Demented Illnesses.* New York etc.: Marcel Dekker, Inc; 1994:335–351.
5. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
6. Vermeer S.E., William T., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:611–619. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
7. Kovács K.R., Czuriga D., Bereczki D. et al. Silent Brain Infarction — A Review of Recent Observations. *Int J Stroke.* 2013;8(5):334–347. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00851.x.
8. Cannistraro R.C., Badi M., Eidelman B.H. et al. CNS small vessel disease. A clinical review. *Neurology.* 2019;92:1146–1156. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007654.
9. Lei C., Deng Q., Li H., Zhong L. Association between silent brain infarcts and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;28(9):2376–2387. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036.
10. Moulin S., Cordonnier C. Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(8):51. DOI: 10.1007/s11910-019-0969-0.
11. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011;122:171–185. DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



**ЦЕЛЛЕКС®**  
НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!\*

На правах рекламы.



**Что бы назначили Вы, если бы инсульт случился с Вашими близкими?**

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ\***

# Применение комбинированных лекарственных препаратов для лечения пациентов с острой дорсалгией

К.м.н. А.В. Чугунов, д.м.н. П.Р. Камчатнов

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Скелетно-мышечные болевые синдромы, в частности дорсалгия, являются частой причиной обращения за медицинской помощью. Своевременное купирование острой дорсалгии снижает риск развития побочных эффектов и предупреждает формирование хронического болевого синдрома. В обзоре, основанном на данных рандомизированных исследований, метаанализов и систематических обзоров, обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения наиболее широко используемых для купирования острой боли нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола. Особый акцент сделан на побочных эффектах, в т. ч. со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, риск развития которых зависит, в частности, от назначаемой дозы и длительности приема. Отдельно рассматриваются возможность и целесообразность их совместного применения, в т. ч. в составе комбинированного препарата, содержащего невысокие дозы парацетамола и диклофенака, дополняющих эффекты друг друга. Приведены результаты назначения указанной комбинации, продемонстрировавшие эффективность и безопасность лечения.

**Ключевые слова:** скелетно-мышечная боль, дорсалгия, лечение, диклофенак, паноксен, побочные эффекты, переносимость, лечение.

**Для цитирования:** Чугунов А.В., Камчатнов П.Р. Применение комбинированных лекарственных препаратов для лечения пациентов с острой дорсалгией. РМЖ. 2021;5:50–54.

## ABSTRACT

The use of combined drugs for the treatment of patients with acute dorsalgia

A.V. Chugunov, P.R. Kamchatnov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Musculoskeletal pain syndromes, in particular dorsalgia, are a common cause of seeking medical care. Timely relief of acute dorsalgia reduces the risk of adverse events and prevents the formation of chronic pain syndrome. The review, based on data from randomized trials, meta-analyses, and systematic reviews, discusses the efficacy and safety of the most widely used NSAIDs and paracetamol for acute pain relief. Special emphasis is placed on adverse events, including those from the cardiovascular system, gastrointestinal tract, liver, the risk of which depends on the prescribed dose and regimen duration. The possibility and expediency of their combined use (including as part of a combined drug containing low doses of paracetamol and diclofenac, which complement each other's effects) are separately considered. The results concerning the prescription of this combination, which demonstrated the treatment efficacy and safety, are presented.

**Keywords:** musculoskeletal pain, dorsalgia, treatment, diclofenac, panoxen, adverse events, tolerability, treatment.

**For citation:** Chugunov A.V., Kamchatnov P.R. The use of combined drugs for the treatment of patients with acute dorsalgia. RMJ. 2021;5:50–54.

Скелетно-мышечные болевые синдромы — одна из ведущих причин обращения за амбулаторной медицинской помощью. Вследствие ряда особенностей строения опорно-двигательного аппарата исключительно частой локализацией таких болевых синдромов являются шейный и грудной отделы позвоночника (дорсалгия). В большинстве стран мира, в т. ч. в Российской Федерации, дорсалгия, наряду с острыми респираторными сезонными заболеваниями, является одной из основных причин временной утраты трудоспособности [1, 2]. Лечение таких пациентов связано с колоссальными материальными затратами, и не всегда удается добиться положительного результата, при этом имеется риск развития побочных эффектов и переход острой боли в хронический болевой синдром [3].

На развитие острой и подострой дорсалгии влияют многочисленные факторы, среди которых важную роль играют остеоартрит мелких (дугоотростчатых) суставов, дегенера-

тивные изменения связочного аппарата и межпозвонковых дисков, рефлекторный спазм мускулатуры спины и пр. [4]. Выявить основную причину развития дорсалгии не всегда представляется возможным, на различных этапах развития заболевания значимость тех или иных факторов может изменяться, в связи с чем нередко такой болевой синдром с определенной долей условности рассматривается как неспецифический [5]. Ввиду участия воспалительного процесса (в первую очередь остеоартрита) в формировании дорсалгии, за основу лекарственной терапии таких пациентов взяты нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [6–8]. Выбор конкретного препарата определяется особенностями его фармакологических эффектов, переносимостью, доступностью для пациента, потенциальными рисками его применения.

На протяжении длительного времени для лечения пациентов с острой и подострой дорсалгией широко при-



меняется диклофенак — неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типа. Выраженность и сбалансированность противоболевого и противовоспалительного эффектов препарата явились основанием для его назначения таким больным. Диклофенак характеризуется удовлетворительным профилем безопасности. Так, результаты метаанализа 280 плацебо-контролируемых ( $n=124\ 513$ ) и 474 сравнительных ( $n=229\ 296$ ) клинических исследований безопасности различных НПВП показали, что назначение диклофенака может быть связано с повышением риска различных сердечно-сосудистых событий (относительный риск (ОР) 1,41, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,78,  $p=0,0036$ ), в частности коронарных (ОР 1,70, 95% ДИ 1,19–2,41,  $p=0,0032$ ) [9]. Указанные показатели, как и вероятность развития/ухудшения течения застойной сердечной недостаточности и ассоциированная с ней летальность, в целом сопоставимы с таковыми при назначении иных НПВП. Диклофенак характеризуется приемлемым риском поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОР 1,89, 95% ДИ 1,16–3,09,  $p=0,0106$ ), не превышающим таковой для неселективных ингибиторов ЦОГ [8]. Препарат характеризуется низкой нефро- и гепатотоксичностью.

Таким образом, диклофенак, как и иные НПВП, увеличивает риск возникновения гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений, что требует осмотрительного его применения у пациентов с заболеваниями внутренних органов и строгого соблюдения режима дозирования препарата. С другой стороны, снизить риск побочных эффектов при проведении терапии возможно за счет применения эффективных и относительно безопасных комбинаций лекарственных препаратов, в связи с чем значительный интерес вызывает применение ацетаминофена (парацетамола).

Парацетамол (производное парааминофенола) оказывает обезболивающее, жаропонижающее и умеренное противовоспалительное действие. Несмотря на то, что препарат обладает способностью подавлять активность ЦОГ 1-го и 2-го типа, конкретные механизмы его противоболевого действия требуют дальнейшего изучения. Имеются основания полагать, что обезболивающее действие парацетамола реализуется преимущественно за счет снижения активности ЦОГ в центральной нервной системе, а не в периферических тканях. Установлено, что при его введении в очаг воспаления клеточные пероксидазы быстро нейтрализуют ингибирующий эффект, который парацетамол оказывает на различные изоформы ЦОГ. Это позволяет объяснить относительно невысокий присущий препарату противовоспалительный эффект. С клинической точки зрения важно отметить, что парацетамол практически не оказывает негативного воздействия на водно-солевой обмен, его применение не сопровождается задержкой в организме натрия и воды, препарат практически не обладает ulcerогенным эффектом, так как не влияет на образование в периферических тканях простагландинов.

Результаты исследований последних полутора десятилетий были направлены на изучение механизмов противоболевого действия парацетамола, которое оказалось сложно объяснить исключительно его взаимодействием с ЦОГ. Результаты многочисленных лабораторных и экспериментальных исследований позволили установить, что препарат оказывает многочисленные эффекты на целый ряд нейротрансмиттерных систем в головном мозге (серотонинергическую, опиоидную, каннабиноидную и др.) [10].

Указанные системы участвуют в процессах передачи и обработки болевых сигналов в центральной нервной системе, в связи с чем модулирующее действие парацетамола на них реализуется как обезболивающее.

Накоплен многолетний опыт клинического применения парацетамола для лечения пациентов с различными формами болевого синдрома, в т. ч. со скелетно-мышечной болью. Установлено, что как при самостоятельном назначении парацетамола, так и в комбинации с другими противобольными средствами устраняется даже выраженный болевой синдром при скелетно-мышечной травме [11, 12]. По выраженности противоболевого эффекта парацетамол не уступает большинству НПВП, и при коротких сроках лечения его применение характеризуется хорошей переносимостью. Указанные свойства послужили основанием для изучения возможности применения парацетамола в лечении пациентов со скелетно-мышечными болями синдромами вследствие дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в т. ч. остеоартрита. Результаты ряда исследований подтвердили, что противоболевой эффект парацетамола у данной категории больных достаточно выражен. Вместе с тем метаанализ и систематический обзор рандомизированных исследований продемонстрировали несколько иные результаты [13]. Так, при изучении данных трех клинических исследований ( $n=1825$ ) и двух метаанализов было установлено, что, несмотря на обезболивающий эффект парацетамола, его применение у пациентов с острой поясничной болью по 4000 мг/сут на протяжении одной недели по эффективности существенно не отличалось от плацебо и не оказывало значимого влияния на течение заболевания (у больных, получавших парацетамол или плацебо, не было существенных различий в выраженности болевого синдрома через 2, 4 и 12 нед.). Важным результатом этого метаанализа явилось выявление относительной безопасности парацетамола: частота развития побочных эффектов, прекращение лечения вследствие плохой переносимости, потребность в приеме других лекарственных препаратов с целью купирования побочных эффектов существенным образом не отличались от соответствующих показателей у пациентов, получавших плацебо.

Значительный многолетний опыт клинического применения парацетамола позволил установить не только его несомненные положительные свойства, но и выявить ряд побочных эффектов, которые могут возникать при его длительном применении. В частности, был отмечен повышенный риск развития печеночной патологии на фоне его применения. Изучению реального риска гепатотоксичности при приеме парацетамола было посвящено исследование EPHAM (epidemiology of acute hepatotoxicity from medicines — эпидемиология острой гепатотоксичности, связанной с приемом лекарственных препаратов), в ходе которого сравнивали частоту случаев острой печеночной недостаточности при приеме парацетамола в терапевтических дозировках и различных НПВП [14]. Для решения поставленной задачи был проведен анализ госпитальной базы данных (Франция, 2009–2013 гг.). Оказалось что из 63 случаев острой печеночной недостаточности 13 были связаны с приемом НПВП и 24 — с приемом парацетамола, при этом количество случаев гепатотоксичности на 1 млн установленных суточных доз препарата [95% ДИ] варьировало от 0,46 [0,09–1,34] для кетопрофена до 1,43 [0,04–7,97] для комбинации диклофенака с другими лекарственными

препаратами, для комбинации различных НПВП данный показатель составил 0,43 [0,23–0,73], для парацетамола — 0,58 [0,37–0,86]. Для сравнения: риск развития поражения печени для конкретного пациента на 1 млн суточных доз препарата варьировал от 19,5 [5,31–49,9] для ибупрофена до 37,2 [19,8–63,6] для различных комбинаций НПВП, для парацетамола он составил 58,0 [37,2–86,3]. Имела место линейная зависимость между длительностью приема того или иного препарата и риском развития поражения печени ( $R^2=0,51$ ,  $p<0,05$  для НПВП и  $R^2=0,97$ ,  $p<0,01$  для парацетамола). Таким образом, авторы установили, что риск развития печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени, при применении парацетамола в предусмотренных инструкцией дозировках существенным образом не отличается от такового при применении других НПВП, в т. ч. неселективных ингибиторов ЦОГ 1-го и 2-го типа. Важным выводом исследования явилось подтверждение необходимости выявления пациентов с повышенным риском гепатотоксичности и проведения курса лечения на протяжении ограниченного периода времени, требуемого для достижения клинического эффекта.

Имеются основания полагать, что повышенная вероятность развития гепатотоксического эффекта парацетамола обусловлена нарушениями метаболизма препарата в организме в ходе процессов глюкуронирования (глюкуронилтрансферазы 1A1 и 1A6) и сульфатирования (сульфотрансферазы 1A1, 1A3/4, и 1E1), а также преобразования исходной молекулы под воздействием цитохромоксидазы CYP2E1 [15]. Вероятно, особенности метаболизма препарата и, соответственно, риск развития побочных эффектов могут быть обусловлены носительством определенных мутаций генов, отвечающих за функционирование перечисленных ферментов [16].

Таким образом, парацетамол зарекомендовал себя как препарат с мощным противоболевым действием, применение которого позволяет эффективно купировать острый болевой синдром. Вместе с тем положительные эффекты парацетамола не в полной мере реализуются в той ситуации, когда требуется не только противоболевое, но и противовоспалительное действие, в частности при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами. В связи с этим понятен интерес, который вызывают комбинированные препараты, включающие как парацетамол, так и НПВП. Подтверждением целесообразности создания и практического применения комбинированных препаратов с включением парацетамола являются результаты исследования, посвященного сравнительному изучению эффективности наиболее широко применяемых комбинаций противоболевых препаратов, отпускаемых без рецепта врача [17]. Были проанализированы результаты изучения эффективности более 20 комбинаций препаратов, при этом установлено, что минимальные значения показателя NNT (number needed to treat — число больных, которых нужно пролечить для достижения положительного эффекта) были зарегистрированы для парацетамола (менее 2,0). Также высокую эффективность продемонстрировали комбинированные препараты, в состав которых входит парацетамол. Так, положительный эффект зарегистрирован у 70% пациентов, получавших комбинацию парацетамола и ибупрофена, тогда как, например, для комбинации ибупрофена и кофеина данный показатель составил лишь 50%. Метаанализ в очередной раз подтвердил приемлемый профиль безопасности парацетамола в случае назначения

его в терапевтических дозировках в течение относительно короткого периода времени, требуемого для достижения противоболевого эффекта.

Поиск оптимальных лекарственных комбинаций с применением парацетамола для лечения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами продолжается и в настоящее время. Так, было показано, что применение у пациентов с поясничной болью и цервикалгией ( $n=939$ ) на протяжении  $7,23\pm 2,68$  сут препарата, содержащего парацетамол и ибупрофен, оказалось существенно эффективнее монотерапии другими препаратами при удовлетворительной переносимости лечения [18].

Перспективным является применение комбинации парацетамола и НПВП, которая обеспечивает усиление противоболевого и противовоспалительного эффектов указанных препаратов без увеличения риска нежелательных побочных эффектов. Комбинированные препараты, в составе которых содержатся парацетамол и неселективный ингибитор ЦОГ 1-го и 2-го типа диклофенак, в настоящее время широко используются в клинической практике, эффективность и профиль переносимости такой комбинации достаточно полно изучены, что нашло отражение в соответствующих публикациях. Так, открытое сравнительное исследование было посвящено изучению эффективности различных режимов противоболевой терапии у пациентов после малоинвазивных оперативных вмешательств (биопсия поверхностно расположенных тканей, уретроскопия, удаление поверхностной липомы и пр.) [19]. В исследование были включены 70 пациентов, которые получали диклофенак (50 мг 2 р/сут), парацетамол (500 мг 2 р/сут), трамадол (50 мг 2 р/сут) на протяжении 3 сут. Авторы исследования установили, что комбинация диклофенака и парацетамола в большей степени уменьшала интенсивность болевого синдрома на протяжении 6 ч после операции, чем монотерапия одним из препаратов, при этом комбинированное применение парацетамола и диклофенака или трамадола существенным образом не отличалось по своей эффективности.

Эффективность и переносимость комбинации диклофенака (вводился ректально в виде свечей) и парацетамола или трамадола оценивались в ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования у 204 женщин, перенесших операцию кесарева сечения [20]. Оказалось, что степень обезболивания в обоих случаях была практически сопоставимой. В частности, необходимость в дополнительном назначении противоболевых препаратов возникла в 12% и 13% случаев соответственно ( $p=0,872$ ). Вместе с тем переносимость комбинации парацетамола и диклофенака оказалась существенно лучше: так, среди пациенток, получавших указанную комбинацию, достоверно реже наблюдались тошнота и рвота (15% и 12% соответственно,  $p=0,001$ ).

Еще одно исследование было посвящено сравнительному изучению эффективности и переносимости применения комбинации диклофенака (50 мг 3 р/сут ректально) и парацетамола (основная группа) и парацетамола (группа сравнения, сопоставимая по основным клиническим характеристикам) у женщин, перенесших мастэктомию по поводу рака молочной железы [21]. Авторы оценивали выраженность и достаточность обезболивающего эффекта (в частности, на основании потребности в дополнительном применении опиоидов, которая определялась больным самостоятельно) по объему кровопотери, наличию тошноты и рвоты. На протяжении первых 20 ч



после операции у пациенток основной группы интенсивность болевого синдрома оказалась достоверно ниже, чем в группе сравнения, причем как в состоянии покоя, так и при движении (отличия последнего показателя между группами не носили достоверного характера). Потребность в дополнительном приеме опиоидов на протяжении первых 6 ч после операции оказалась на 34% ниже у больных основной группы, чем у больных группы сравнения ( $16,9 \pm 10,3$  и  $25,6 \pm 10,2$  мг соответственно,  $p=0,007$ ), указанные различия нивелировались по прошествии 64 ч. Примечательно, что в результате проведенного исследования не было установлено существенных различий в частоте тошноты и рвоты, хотя объем кровопотери оказался несколько выше в основной группе. Результаты исследования свидетельствуют о наличии определенных преимуществ применения комбинации диклофенака и парацетамола у данной категории больных, хотя назначение такого рода лечения требует учета факторов риска возникновения геморрагических осложнений.

Возможность применения комбинации диклофенака и парацетамола изучалась также при обеспечении противоболевой терапии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [22]. В ходе проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования под наблюдением находились 60 пациентов, которые после проведения оперативного вмешательства были рандомизированы в 3 группы: пациенты 1-й группы получали сочетанное введение диклофенака и парацетамола, 2-й группы — диклофенак (100 мг/сут ректально), 3-й группы — парацетамол (1000 мг/сут ректально), для достижения максимально возможной анестезии пациенты могли получать инъекции морфина по требованию. Анализ полученных данных показал, что комбинированное лечение обеспечивало максимальное снижение потребности в применении опиоидов ( $12 \pm 6$ ,  $22 \pm 13$  и  $37 \pm 15$  мг соответственно в 3 группах,  $p < 0,05$ ). Комбинированное лечение оказалось ассоциировано с меньшим временем пребывания на искусственной вентиляции легких при сопоставлении с группой плацебо. Не было установлено существенных различий в объемах кровопотери, концентрации креатинина в крови и уровне оксигенации крови между пациентами, получавшими комбинированное лечение, и пациентами 2-й и 3-й групп. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что применение диклофенака как в качестве монотерапии, так и его в комбинации с парацетамолом обеспечивает более высокую вероятность благоприятного исхода операции аортокоронарного шунтирования. Преимущества их применения заключаются в сокращении длительности искусственной вентиляции легких и лучшей оксигенации при снижении потребности в применении опиоидов.

Пристальный интерес к комбинированной терапии с применением парацетамола и диклофенака для купирования различных видов боли и улучшения исходов заболелания сохраняется до настоящего времени. Так, в 2020 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в которое были включены 63 пациента, перенесших лапаротомическое оперативное вмешательство [23]. В соответствии с дизайном исследования пациенты 1-й группы получали парацетамол (1000 мг/сут), 2-й группы — парацетамол (1000 мг/сут) в комбинации с диклофенаком (75 мг/сут) и 3-й группы — парацетамол (1000 мг/сут) в комбинации с трамадолом (100 мг/сут). В рамках изучения эффектов терапии оценивали суммарную дозу трамадола, который пациенты получали для купирования болевого синдрома (режим дозирования «по требованию»). Оказалось, что потребность в дополнительном приеме трамадола составила  $250,0 \pm 79,1$  мг и  $173,8 \pm 87,5$  мг в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,008$ ). Также было установлено, что в 1-й группе продолжительность обезболивающего эффекта оказалась меньше, чем во 2-й ( $87,62 \pm 20,95$  мин и  $103,01 \pm 23,53$  мин соответственно,  $p=0,029$ ). Результаты исследования подтвердили, что комбинированная терапия с применением парацетамола и диклофенака оказывает более значимый и продолжительный эффект по сравнению с монотерапией, при этом такая схема лечения связана с меньшей частотой побочных эффектов, чем применение трамадола.

На протяжении длительного периода времени диклофенак и парацетамол широко применяются для лечения пациентов с остеоартритом различной локализации и другими скелетно-мышечными болевыми синдромами. В результате проведенных клинических исследований получены сведения о том, что включение парацетамола в комбинации лекарственных препаратов повышает эффективность противоболевой и противовоспалительной терапии. Так, в откры-

# ПАНОКСЕН

Диклофенак 50 мг + Парацетамол 500 мг

**Сила двух компонентов  
против боли и воспаления**



- Комбинация Парацетамола с НПВП обеспечивает более выраженный обезболивающий эффект в сравнении с монотерапией каждым из них<sup>1,2</sup>
- Парацетамол быстро купирует боль — уже через 11 минут<sup>3</sup>
- Диклофенак оказывает выраженный противовоспалительный эффект<sup>1,3</sup>

1. Л.С. Страчунский, «Нестероидные противовоспалительные средства», 2008. 2. Ong CK и соавт. //Anesth Analg. 2010 Apr 1; 110(4). 3. Машковский М.Д. «Лекарственные средства», 2014.

РУ №: П N009777

РЕКЛАМА

Производитель Oxford Laboratories Pvt.Ltd

**OXFORD**



том рандомизированном сравнительном многоцентровом исследовании 199 пациентов на протяжении 10 сут получали комбинацию ацеклофенака (100 мг 2 р/сут) и парацетамола (500 мг 2 р/сут) или монотерапию ацеклофенаком (100 мг 2 р/сут) [24]. Исходно группы были сопоставимы по основным клиническим (в частности, по выраженности болевого синдрома) и демографическим показателям включенных в исследование пациентов. Установлено, что комбинированная терапия оказывала более мощный противоболевой эффект через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после перорального приема препаратов (все различия носили достоверный характер). В последующем эффективность двойной терапии несколько снижалась, и к 10-м суткам наблюдения выраженность болевого синдрома, а также значения индекса WOMAC не имели существенных отличий в обеих группах. По мнению и пациентов, и наблюдавших их врачей, комбинированное лечение оказалось более эффективным по сравнению с монотерапией ( $p=0,035$  и  $p=0,009$  соответственно). Как на важное достоинство комбинированной терапии с включением парацетамола авторы исследования указали на быстрое купирование интенсивного болевого синдрома, в чем так нуждается значительное число пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в частности с дорсопатией. Как и в ходе других исследований, авторы отметили хорошую переносимость комбинированного лечения и низкую частоту клинически значимых нежелательных побочных эффектов. Важно, что использованная в данном исследовании суточная доза парацетамола — 1000 мг — относительно невысокая, поэтому и вероятность развития побочных эффектов также снижена.

Достижение достаточной эффективности проводимой терапии при обеспечении безопасности лечения представляет собой сложную клиническую задачу. Дозозависимое повышение риска развития побочных эффектов также затрудняет или полностью исключает возможность применения высоких суточных дозировок НПВП. Решению данной проблемы может способствовать одновременное назначение НПВП и противоболевого препарата из другого класса, в частности парацетамола. Имеются сведения о том, что такого рода комбинированная терапия позволяет, с одной стороны, использовать относительно невысокие дозы препаратов, а с другой — за счет воздействия на различные механизмы восприятия и передачи болевого сигнала с высокой эффективностью купировать боль. Так, результаты одного из систематических обзоров литературы, посвященных данной проблеме, свидетельствуют о том, что, принимая во внимание риски развития гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений при применении НПВП и относительно умеренный противоболевой эффект парацетамола, можно рекомендовать комбинированное лечение, позволяющее применять относительно невысокие суточные дозировки препаратов [25]. Обязательным в этой ситуации является тщательный учет потенциальных рисков, которые могут иметь место у конкретного пациента.

В группе из 547 пациентов с острой травмой конечности проведено двойное слепое рандомизированное исследование эффективности парацетамола (4000 мг/сут), диклофенака (150 мг/сут) и комбинации обоих препаратов в указанных суточных дозировках [26]. Препараты назначались на протяжении 3 сут. Результаты исследования показали, что по выраженности обезболивающего эффекта (оценива-

лась интенсивность боли как в покое, так и при движении) определенные преимущества имела комбинированная терапия, при этом существенного влияния на отдаленные исходы лечения (30 сут) она не оказывала. Следует отметить, что авторы исследования использовали высокие дозы лекарственных препаратов, длительное применение которых ассоциировано с риском развития побочных эффектов.

Анализируя результаты серии клинических исследований применения различных НПВП и анальгетиков при лечении пациентов с остеоартритом, P. Richette et al. [25] отмечают, что, помимо необходимости достижения противоболевого и противовоспалительного эффектов, обязательным условием лечебного процесса является минимизация рисков осложнений проводимой терапии. Достичь этого возможно лишь при тщательном учете всех потенциальных факторов риска, особенностей состояния пациента и профиля безопасности лекарственного препарата. Принимая во внимание, что подавляющее большинство НПВП способны оказывать побочные эффекты, авторы отмечают целесообразность назначения коротких курсов парацетамола.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день результаты клинических исследований свидетельствуют о целесообразности применения для лечения пациентов с острой дорсалгией комбинированных противоболевых препаратов, обладающих обезболивающим и противовоспалительным действием. Таким препаратом является Паноксен, в состав одной таблетки которого входят диклофенак (50 мг) и парацетамол (500 мг). Паноксен принимают внутрь во время или после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, по 1 таблетке 2–3 р/сут. Максимальная суточная доза составляет 3 таблетки. Длительность применения препарата Паноксен определяется показаниями к применению: при острой дорсалгии болевой синдром купируется в течение нескольких дней. При наличии соответствующих показаний возможно более длительное назначение препарата, однако курс лечения не должен превышать периода времени, необходимого для достижения клинического эффекта. Паноксен не следует применять в следующих случаях: при непереносимости одного из компонентов, недавно перенесенном остром коронарном синдроме, наличии эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелых хронических заболеваниях, при беременности и лактации. Назначение Паноксена позволяет купировать острый болевой синдром, предупреждая формирование хронической боли.

#### Благодарность

Редакция благодарит компанию «Оксфорд Лабораториз Пвт. Лтд.» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

#### Литература

- Jin Z., Wang D., Zhang H. et al. Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017. 2020;79(8):1014–1022. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217050.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(специальный выпуск № 2):7–16. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S. et al. Chronic non-specific (musculoskeletal) lumbar pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl 2):7–16 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Миастения гравис у ребенка (клиническое наблюдение)

К.А. Вороширина, Е.В. Гранкин

ГАУЗ «ОДКБ», Оренбург

## РЕЗЮМЕ

Миастения — аутоиммунное заболевание, сопровождающееся нарушением нервно-мышечной передачи. Клиническая картина при данном заболевании представлена проходящей или нарастающей слабостью скелетной (поперечно-полосатой) мускулатуры лица, туловища и конечностей. Представлено описание клинического наблюдения мальчика 13 лет с генерализованной быстро прогрессирующей формой миастении. Предположительно на фоне острой респираторной инфекции у него развилась генерализованная слабость, бульбарные нарушения с развитием вялой тетраплегии, остановкой самостоятельной дыхательной деятельности с переводом на ИВЛ. Проведен диагностический поиск с воспалительным, инфекционным и неопластическим поражением спинного и головного мозга, иными заболеваниями, характеризующимися расстройством нервно-мышечной передачи. По результатам МРТ шейного отдела позвоночника, исследования цереброспинальной жидкости, электронейромиографии, определения антител к ацетилхолиновым рецепторам патологии не найдено. Лечение с использованием специфической иммунотерапии высокими дозами человеческого иммуноглобулина класса G, а также ингибиторов холинэстеразы обеспечило положительную динамику в виде восстановления самостоятельного адекватного дыхания, регресса бульбарных нарушений, увеличения объема движений в конечностях. На фоне регулярного приема ингибиторов холинэстеразы неврологическая симптоматика полностью регрессировала. Поскольку миастения характеризуется клиническим полиморфизмом симптомов, отсутствием специфических изменений по результатам проведенных исследований, врачу необходимо знание особенностей клинического течения заболевания, что позволит раньше установить правильный диагноз и назначить эффективное лечение.

**Ключевые слова:** миастения, генерализованная слабость, бульбарные нарушения, антитела к рецепторам ацетилхолина, ингибиторы холинэстеразы, иммуносупрессивная терапия.

**Для цитирования:** Вороширина К.А., Гранкин Е.В. Миастения гравис у ребенка (клиническое наблюдение). РМЖ. 2021;5:55–58.

## ABSTRACT

Myasthenia gravis in children (clinical case)

K.A. Voroshirina, E.V. Grankin

Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg

Myasthenia gravis is an autoimmune disease accompanied by a neuromuscular transmission disorder. The clinical picture in this disease is represented by a transient or increasing weakness of the skeletal (striated) muscles of the face, trunk and limbs. The article describes a clinical case of a 13-year-old male patient with a generalized rapidly progressive form of myasthenia gravis. Presumably, in the setting of an acute respiratory infection, the patient developed generalized weakness, bulbar disorders with the flaccid tetraplegia development, respiratory arrest with a transfer to an artificial lung ventilation (ALV). A diagnostic search was conducted concerning inflammatory, infectious and neoplastic lesions of the spinal cord and brain, and other diseases characterized by the neuromuscular transmission disorder. According to the MRI results of the cervical spine, examination of the cerebrospinal fluid, electroneuromyography, determination of acetylcholine receptor antibodies, no pathology was found. Treatment with the use of specific immunotherapy with high doses of human IgG, as well as cholinesterase inhibitors, provided positive dynamics in the form of spontaneous breathing restoration, regression of bulbar disorders, and an increase in the movement volume of the extremities. Neurological symptoms completely regressed during regular use of cholinesterase inhibitors. Since myasthenia gravis is characterized by clinical polymorphism of symptoms and the absence of specific changes according to the study results, the doctor needs to know the characteristics of the disease clinical course. It will timely allow to establish the correct diagnosis and prescribe effective treatment.

**Keywords:** myasthenia gravis, generalized weakness, bulbar disorders, acetylcholine receptor antibodies, cholinesterase inhibitors, immunosuppressive therapy.

**For citation:** Voroshirina K.A., Grankin E.V. Myasthenia gravis in children (clinical case). RMJ. 2021;5:55–58.

## ВВЕДЕНИЕ

Миастения — относительно редкое заболевание. Его частота составляет 10 случаев на 1 млн населения в год, а распространенность — от 4,8 до 17,5 случая на 100 тыс. населения [1–3]. Дети и подростки составляют 9–15% больных миастенией. По современным представлениям миастения — это аутоиммунное заболевание, сопровождающееся выработкой антител, повреждающих рецепторы к ацетилхолину (АХР) на постсинаптической мембране.

В 10–20% случаев данные антитела не выявляются. Из 20% миастеников без антител к АХР половина обладают антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе, а меньший процент — антителами к белку 4, связанному с рецепторами липопротеинов низкой плотности (LRP4) [4, 5]. Провоцирующими факторами развития аутоиммунного процесса могут быть перенесенные инфекции, хирургические вмешательства, беременность и роды, стресс, интенсивные физические нагрузки. Концентрация антител к АХР

в крови коррелирует с уровнем продукции их В-лимфоцитами тимуса. Таким образом, тимус рассматривается как место выработки антител к АХР нервно-мышечного синапса [6], а патология вилочковой железы — в качестве одного из пусковых механизмов развития миастении.

Клиническая картина заболевания характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью лица и конечностей, усиливающейся после нагрузки. Чаще всего поражаются: глазодвигательные мышцы с развитием диплопии, офтальмоплегии; мышцы проксимальных отделов конечностей; дыхательная и ротоглоточная мускулатура с развитием бульбарных нарушений. Наиболее опасным осложнением является поражение дыхательной мускулатуры, требующее проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При выявлении клинических признаков миастении необходимо проведение дополнительных диагностических мероприятий — определения антихолинэстеразных антител, выполнения электронейромиографии (ЭНМГ), в диагностически сложных случаях проводится морфологическое исследование мышечного биоптата. По результатам дообследования антитела у детей выявляются в 60–80% случаев, ЭНМГ фиксирует снижение амплитуды м-ответа по миастеническому типу. Дифференциальная диагностика миастении проводится с рассеянным склерозом, неопластическим поражением головного и спинного мозга, синдромом Миллера — Фишера, врожденными и приобретенными миопатиями, ботулизмом, дифтерийной полинейропатией. В лечении используют ингибиторы холинэстеразы, кортикостероиды и иную иммуносупрессивную терапию (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин), внутривенное введение иммуноглобулинов, плазмаферез. Не рекомендована тимэктомия у детей в раннем возрасте ввиду последующей иммуносупрессии [7].

Представляем описание клинического наблюдения подростка 13 лет с генерализованной формой миастении, осложненной быстрым развитием дыхательной недостаточности с остановкой дыхания, что потребовало применения четкого алгоритма диагностики и лечения с проведением неспецифических и специфических лечебных мероприятий.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., 13 лет. За три дня до госпитализации утром появились жалобы на вялость, слабость, чувство кома в горле, из-за которого не мог глотать пищу. На следующий день родители обратились к педиатру по месту жительства. Был выставлен диагноз «катаральная ангина», назначена антибактериальная терапия, но состояние ухудшилось, появились нарушения речи, ребенок перестал сглатывать слюну, самостоятельно передвигаться. На следующие сутки в связи с нарастанием симптомов была вызвана бригада СМП, пациента госпитализировали в городскую больницу в отделение анестезиологии и реанимации. При поступлении состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики: выраженной мышечной слабости, бульбарных нарушений. В сознании, на осмотр реагирует адекватно. Самостоятельно не сидит, не ходит. Речь тихая, бульбарная дизартрия, дисфагия, слюнотечение. МРТ головного мозга патологии не выявила. В общем анализе крови незначительный лейкоцитоз. Результаты остальных методов обследования (биохимический анализ крови, ЭКГ, УЗИ органов брюшной

полости, ЭхоКГ) без особенностей. Для дальнейшего лечения и обследования пациент переведен в неврологическое отделение ГАУЗ ОДКБ, по тяжести состояния помещен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

*Из анамнеза жизни:* рос и развивался соответственно возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен, операций не было. В августе 2008 г. получил закрытую черепно-мозговую травму, лечился амбулаторно, беспокоили головные боли. При МРТ головного мозга в 2017 г. выявлена ретроцереbellарная арахноидальная киста, на МР-томограмме шейного отдела позвоночника картина асимметрии позвоночных артерий. Был консультирован нейрохирургом, рекомендовано консервативное лечение. Часто беспокоили головная боль, быстрая утомляемость, по поводу чего неоднократно проходил курс стационарного лечения в неврологическом отделении по месту жительства.

*При поступлении:* состояние тяжелое, сознание ясное, положение пассивное. Кожные покровы чистые, умеренно бледные. Температура тела 36,7 °С. Грудная клетка соответствует конституции. Дыхание самостоятельное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 98 в минуту. Живот свободно доступен пальпации. Паренхиматозные органы не увеличены. Мочится по катетеру.

*Неврологический статус:* сознание ясное. Ориентирован в пространстве, времени, собственной личности. Речь дизартричная, голос тихий, глухой. Глазные щели D=S, зрачки D=S. Фотореакция прямая живая, обратная живая. Отмечается ограничение движений левого глазного яблока вверх. Лицо симметричное. Дисфагия, дизартрия, гиперсаливация. Глоточный рефлекс ослаблен. Температурная и тактильная чувствительность не нарушена. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей D=S, высокие, с нижних конечностей D=S, живые. Мышечный тонус: диффузная мышечная гипотония. Сила мышц снижена до 2 баллов в верхних и нижних конечностях. Голову удерживает, самостоятельно не садится из положения лежа, не сидит, не стоит, не ходит. Сохранены активные движения в кистях, больше в левой. Патологический стопный рефлекс Бабинского с двух сторон.

*Диагноз при поступлении:* миастения, генерализованная форма, прогрессирующее течение. Объемное образование ствола мозга, шейного отдела спинного мозга? Рассеянный склероз?

Проведено комплексное обследование пациента.

Данные лабораторных анализов при поступлении: лейкоцитоз  $16,4 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитоз  $325 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 22 мм/ч, повышение уровня фибриногена до 4,49 г/л, С-реактивного белка до 18,7 мг/л, прокальцитонина до 0,3 нг/мл. В динамике отмечалось снижение лейкоцитоза до  $12,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитоза до  $254 \times 10^9/\text{л}$ , уменьшение СОЭ до 17 мм/ч, снижение уровня фибриногена до 4,29 г/л. Иммуноферментный анализ показал антитела класса G к вирусу Эпштейна — Барр: индекс позитивности 21,3. Антитела класса M к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр не обнаружены. Выполнен анализ спинномозговой жидкости: бесцветная, прозрачная, белок 0,213 г/л, глюкоза 4,3 ммоль/л, хлор 105,0 ммоль/л, цитоз 4 клетки в  $11 \text{ мм}^3$ , реакция Панди отрицательная. Результаты микроскопического исследования: на фоне небольшого количества эритроцитов встречаются единичные нейтрофилы и лимфоциты.



Рентгенография органов грудной клетки: данных за активный процесс в легких не выявлено.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: на серии снимков органов грудной клетки с толщиной среза 1,25 мм видимые отделы скелета не изменены. Магистральные сосуды не изменены. Анатомия трахеобронхиального дерева не нарушена. Пневматизация легких неравномерная: центральный и периферический интерстиций средней доли утолщен (645 HU), левое легкое эмфизематозно вздуто (-890 HU). Очаговых и инфильтративных теней в легких нет. Жидкости в плевральных полостях нет. Стенки бронхов не утолщены, просвет бронхов не расширен, не деформирован. Междолевая плевра не утолщена. Средостение расположено по средней линии. В пищеводе отмечается зонд. Лимфатические узлы не увеличены. Сердце имеет обычную конфигурацию, нормальных размеров. Печень увеличена: краниокаудальный размер 201,5 мм. Заключение: неравномерная пневматизация легких.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: без особенностей.

Электрокардиография: электрическая ось сердца вертикальная. Выраженная синусовая брадиаритмия 88–59 уд/мин. Нарушение проведения по системе правой ножки пучка Гиса. Синдром ранней реполяризации миокарда желудочков. Нагрузка на левое предсердие и левый желудочек.

Эхокардиоскопия: умеренно увеличена полость левого желудочка. Сократительная способность миокарда сохранена. Фракция выброса 68%. Легочная артерия расширена с регургитацией 1-й степени. Проплап трикуспидального клапана с регургитацией 1-й степени. Проплап митрального клапана 1-й степени с регургитацией 1-й степени. Диагональная трабекула в полости левого желудочка.

Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника: на серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2, в трех проекциях лордоз сохранен. Соотношение в атланта-аксиальном сочленении не нарушено. Высота межпозвонковых дисков исследуемой зоны сохранена, сигналы от дисков шейного отдела по T2 не изменены. Дорсальных грыж дисков не выявлено. Просвет позвоночного канала обычный, спинной мозг структурен, сигнал от него (по T1 и T2) не изменен. Форма и размеры тел позвонков обычные, МР-сигнал от костного мозга не изменен. Заключение: данных за патологические изменения в шейном отделе позвоночника не получено.

Выполнена стимуляционная ЭНМГ: признаков нарушения нервно-мышечной передачи не выявлено. Антитела к АХР не обнаружены. Проведена медикаментозная проба с прозеринумом: результат слабоположительный.

Ребенок проконсультирован узкими специалистами.

Окулист: при исследовании глазного дна обоих глаз диск зрительного нерва розовый, чуть бледнее с назальной стороны, узкий миопический конус, контуры четкие. Сосуды не изменены. В макулярной зоне и на периферии без патологии. Эндокринолог: на момент обследования данных за патологию со стороны эндокринной системы нет. Кардиолог: дисплазия сердца — пролапс митрального клапана 1-й степени, пролапс трикуспидального клапана 1-й степени, феномен укороченного PQ. Нефролог: признаков почечного повреждения нет. Генетик: миастения, генерализованная форма, прогрессирующее течение. В динамике дважды консультирован инфекционистом: инфекционное поражение ЦНС исключено.

С учетом клинической картины и результатов дополнительных методов исследования выставлен диагноз: миастения, генерализованная форма, прогрессирующее течение. Начата антибактериальная терапия, гормональная терапия дексаметазоном (0,64 мг/кг/сут). На 4-е сутки госпитализации отмечена отрицательная динамика в виде полной утраты активных движений в конечностях, речи. При перемене положения тела произошла остановка спонтанного дыхания, в связи с чем ребенок переведен на аппаратную ИВЛ.

Продолжена терапия высокими дозами преднизолона внутривенно капельно (6 мг/кг/сут), вводился внутривенный иммуноглобулин человеческий в курсовой дозе 0,4 мг/кг/курс, также получал нейропротективную и антибактериальную терапию. На 12-е сутки госпитализации отмечена положительная динамика в виде увеличения объема движений в стопах, левой кисти. На 16-е сутки ребенок экстубирован, подведен увлажненный кислород через лицевую маску. Дыхание самостоятельное, адекватное. Увеличился объем движений: пишет левой рукой, переворачивается в постели. С 20-х суток ребенок разговаривает, удерживает предметы в руках. На 25-е сутки восстановились движения в коленных суставах и акт глотания, меняет положение головы. Самостоятельно глотает пищу и жидкость небольшими порциями, пища усваивается. На 28-е сутки в связи с положительной динамикой переведен из реанимационного отделения в неврологическое. В лечении продолжена терапия высокими дозами метилпреднизолона (2,5 мг/кг/сут) внутривенно капельно. С 30-х суток с согласия матери в терапию введен пиридостигмина бромид в таблетированной форме в стартовой дозировке 0,1 мг/кг/сут с последующим увеличением до 1 мг/кг/сут в 3 приема. На фоне лечения улучшился акт жевания и глотания, стала более внятной речь, начал сидеть с поддержкой, ходить с поддержкой за обе руки. На 45-е сутки госпитализации ребенок переведен для дальнейшей реабилитации на санаторное лечение. На контрольном осмотре у невролога через 6 мес. на фоне постоянного приема пиридостигмина бромида отмечено полное восстановление моторных и речевых навыков без каких-либо побочных реакций на прием препарата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического наблюдения было тяжелое течение заболевания, а также быстрое прогрессирование симптомов на фоне отсутствия специфических изменений по результатам дополнительных методов исследования. В ходе обследования пациента был проведен дифференциальный диагноз с неопластическим синдромом головного и спинного мозга, рассеянным склерозом, инфекционным поражением ЦНС, синдромом Гийена — Барре.

Изменения в общем анализе крови и повышенный уровень прокальцитонина свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в организме, однако не являются специфичными признаками. Острое начало заболевания с появлением неврологических расстройств, отсутствие общемозговой симптоматики, синдрома интоксикации, изменений в спинномозговой жидкости, а также развитие апноэ без предшествующих признаков дыхательной недостаточности — эти особенности указывали на отсутствие инфекционного поражения ЦНС. Проведение МРТ позволило исключить структурные изменения в шейном

отделе спинного мозга, инфекционный и демиелинизирующий процессы. КТ органов средостения с внутривенным контрастированием исключила тимому, наличие которой может быть одной из причин развития аутоиммунного процесса при миастении. Отсутствие специфических изменений по результатам стимуляционной ЭНМГ также не позволило достоверно подтвердить диагноз.

В настоящее время в России диагностика и лечение детей с миастенией проводятся в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России 2016 г. Учитывая, что в основе заболевания лежит аутоиммунный процесс, в лечении применяются препараты, обладающие иммуносупрессивным эффектом: глюкокортикостероиды, цитостатики, иммуноглобулины в высоких дозах. Однако долгосрочное лечение данными препаратами недопустимо из-за существенных побочных эффектов (избыточная масса тела, лейкопения, остеопороз, нарушения поведения и др.), поэтому они применяются для стабилизации состояния в острый период. Таким образом, препаратами выбора при долгосрочной терапии являются ингибиторы холинэстеразы — пиридостигмина бромид и неостигмина метилсульфат, которые противопоказаны в возрасте до 18 лет и назначаются строго с согласия пациента или его официальных представителей.

В представленном клиническом наблюдении внутривенное введение иммуноглобулинов класса G и высоких доз глюкокортикостероидов позволило стабилизировать состояние пациента, а назначение специфической терапии ускорило его выздоровление и существенно повысило качество жизни после выписки из стационара.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевую роль в оказании помощи пациентам с миастенией играет ранняя диагностика. Знание клинического полиморфизма, грамотное проведение дифференциальной диагностики, а также применение дополнительных методов исследования позволяют сократить сроки до начала специфической патогенетической терапии, что положительно влияет на исход заболевания.

## Литература

1. Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(1):91–95. [Romanova T.V. Epidemiological study of myasthenia gravis in the Samara region. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012;8(1):91–95 (in Russ.).]
2. Oopik M., Kaasik A.-E., Jakobsen J.J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:1638–1643. DOI: 10.1136/jnnp.74.12.1638.
3. Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В., Терпелец С.А. Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае. Невро-мышечные болезни. 2018;8(1):28–33. [Khatkhe Yu.A., Zabolotskikh N.V., Terpelets S.A. Epidemiologic and populational aspects of myasthenia gravis in the Krasnodar Region. Neuromuscular Diseases. 2018;8(1):28–33 (in Russ.).] DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-28-33.
4. Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve. 2011;44:36–40. DOI: 10.1002/mus.22006.
5. Zisimopoulou P., Evangelakou P., Tzartos J. et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. J Autoimmun. 2014;52:139–145. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.004.
6. Чухлова М.Л., Шабалов Н.П., Цинзерлинг Н.В. Особенности патогенеза, клиники и диагностики миастении в детском возрасте. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2006;85(3):90–96. [Chukhlova M.L., Shabalov N.P., Zinserling N.V. Peculiarities of pathogenesis, clinical picture and diagnosis of myasthenia gravis in childhood. PEDIATRIA. 2006;85(3):90–96 (in Russ.).]
7. Parr J.R., Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. Dev Med Child Neurol. 2007;49:629–635. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00629.x.

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

**Ж**урнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц (до 24 000 знаков).

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)





# ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СМА, КОТОРЫЙ МОЖНО ПРИНИМАТЬ НА ДОМУ<sup>а,1-3</sup>

## ПАПА



**>450 пациентов**  
от 2 мес. до 60 лет  
приняли участие в  
исследованиях<sup>3</sup>



## Я

# Теперь меня не остановить!

## 93%

составила **выживаемость** при СМА 1 типа<sup>b1</sup>

## 29%

пациентов смогли **сидеть без поддержки** 5 сек. и более при СМА 1 типа<sup>b,c1</sup>

## Через 12 мес.

значительно **улучшилась или стабилизировалась двигательная функция** при СМА 2 и 3 типов по сравнению с плацебо<sup>d1</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврисди® (порошок для приготовления раствора для приема внутрь). Регистрационное удостоверение ЛП-006602 от 26.11.2020. 2. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. Drugs. 2020 Nov;80(17):1853-1858. 3. FDA OKs First Oral Treatment for Spinal Muscular Atrophy - Medscape - Aug 07, 2020. [Электронный ресурс]. 6 ноября 2020 г. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/935384>

<sup>a</sup>Показания к применению: лечение спинальной мышечной атрофии (СМА) у взрослых и детей с 2 месяцев. <sup>b</sup>Через 12 месяцев терапии. <sup>c</sup>Шкала BSID-III (шкала развития младенцев Бейли, третья редакция), видеорегистрация, независимая оценка 2-мя экспертами. <sup>d</sup>По шкале MFM-32 1,55 балла vs плацебо (95% ДИ: 0,30-2,81, p = 0,0156), RULM 1,59 балла vs плацебо (95% ДИ: 0,55-2,62, p = 0,0469) <sup>e</sup>Опорные клинические исследования FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH

СМА - спинальная мышечная атрофия. FIREFISH (NCT02913482) - открытое клиническое исследование, состоящее из двух частей, по оценке безопасности, переносимости, эффективности и фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов в возрасте 2-7 месяцев со СМА 1-го типа. В первой части (n=21 пациент) исследования оценивали несколько дозировок рисдиплама и определили терапевтическую дозу 0,2 мг/кг для второй части (n=41 пациент).

SUNFISH (NCT02908685) - многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, состоящее из двух частей (1 часть, n=51 пациент; 2 часть, n=180 пациентов), по оценке по оценке безопасности, переносимости, эффективности и фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов со СМА 2-го или 3-го типов в возрасте от 2 до 25 лет с разной степенью тяжести заболевания. JEWELFISH (NCT03032172) - открытое клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов со СМА в возрасте от 6 месяцев до 60 лет, ранее получавших зарегистрированное или исследуемое патогенетическое лечение (n=174 пациента).

Вы можете помочь в осуществлении мониторинга безопасности препаратов компании «Рош», передав сообщение о нежелательном явлении (побочном действии) или особой ситуации (случаи беременности, отсутствие эффективности и др.), ассоциированной с применением препарата, в компанию АО «Рош-Москва» по телефону +7(495) 229-29-99 (офис), электронной почте [moscov.ds@roche.com](mailto:moscov.ds@roche.com) или через форму обратной связи на сайте [www.roche.ru](http://www.roche.ru).

Информация предназначена для медицинских работников.

M-RU-00002090

реклама

АО «Рош-Москва»  
107045, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, д. 2,  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел./Факс: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



Полная информация о препарате Эврисди® представлена в инструкции по медицинскому применению.

Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Эврисди®, **отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:**  
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/evrysdi.html>





# Синдром Гийена — Барре и COVID-19: клинические наблюдения

С.А. Бондарь, д.м.н. А.Л. Маслянский, А.Ю. Смирнова,  
к.м.н. М.А. Новожилова, к.м.н. К.В. Симаков, д.м.н. С.Н. Янишевский,  
член-корр. РАН А.О. Конради

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Со времени возникновения вспышки новой коронавирусной инфекции (COVID-19), увеличившейся впоследствии до масштабов пандемии, количество сообщений о неврологических проявлениях заболевания возрастает. Среди них одним из редких является синдром Гийена — Барре (СГБ). Для выявления особенностей клинического течения SARS-CoV-2-индуцированного СГБ и внесения большей ясности в его патогенез, вероятно, являющийся аутоиммунным, необходимо накопление данных. В статье представлены два клинических наблюдения развития СГБ на фоне типичных проявлений COVID-19 у мужчин 58 лет. Интервал от первых проявлений COVID-19 до манифестации СГБ составлял 5 и 13 дней соответственно. В описанных нами случаях СГБ протекал более тяжело, чем в целом при развитии СГБ на фоне COVID-19: обоим пациентам потребовалось проведение инвазивной вентиляции легких, у обоих развились сепсис и острое повреждение почек, приведшие к смерти одного из них. Антитела к ганглиозидам определяли только у одного пациента, но выявить их не удалось. Особенности проявлений, диагностики и лечения СГБ у представленных пациентов должны способствовать дополнительным исследованиям, в т. ч. с целью внесения большей ясности в патогенез заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, синдром Гийена — Барре, внутривенный иммуноглобулин, плазмообмен, антитела к ганглиозидам.

**Для цитирования:** Бондарь С.А., Маслянский А.Л., Смирнова А.Ю. и др. Синдром Гийена — Барре и COVID-19: клинические наблюдения. РМЖ. 2021;5:60–64.

## ABSTRACT

Guillain-Barré syndrome and COVID-19: clinical cases

S.A. Bondar, A.L. Maslyansky, A.Yu. Smirnova, M.A. Novozhilova, K.V. Simakov, S.N. Yanishevskiy, A.O. Konradi

V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg

Since the outbreak of the new coronavirus infection (COVID-19), which subsequently increased to the pandemic scale, the number of reports concerning disease neurological manifestations has increased. One of the rare among them is Guillain-Barré syndrome (GBS). It is necessary to accumulate data to determine the patterns of the SARS-CoV-2-induced GBS clinical course and clarify its pathogenesis, which is probably autoimmune. The article presents two clinical cases concerning the GBS development during typical COVID-19 manifestations in 58-year-old men. The interval from the COVID-19 onset to the GBS manifestation was 5 and 13 days, respectively. In described cases, GBS was more severe than GBS development during COVID-19: both patients required invasive ventilation, both developed sepsis and acute kidney injury, which led to the fatal outcome of one of them. Antibodies to gangliosides were detected in only one patient, but they could not be detected. The patterns of the manifestations, GBS diagnosis and treatment in the presented patients should contribute to additional research, including providing greater clarity in the disease pathogenesis.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, Guillain-Barré syndrome, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, antibodies to gangliosides.

**For citation:** Bondar S.A., Maslyansky A.L., Smirnova A.Yu. et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: clinical cases. RMJ. 2021;5:60–64.

## ВВЕДЕНИЕ

Со времени возникновения вспышки новой коронавирусной инфекции (COVID-19), увеличившейся впоследствии до масштабов пандемии, получены многочисленные данные о ее возможных клинических манифестациях. Хотя наиболее часто наблюдаются респираторные симптомы и признаки, количество сообщений о неврологических проявлениях заболевания возрастает [1]. Среди них одним из редких является синдром Гийена — Барре (СГБ), на момент написания этой статьи опубликованы данные о 37 таких случаях [2].

В настоящее время СГБ трактуется как вариант постинфекционных аутоиммунных нейропатий. В большин-

стве случаев манифестации СГБ предшествует инфекция *Campylobacter jejuni* [3]. Цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирус Зика, вирус гепатита Е, вирус гриппа А, *Mycoplasma pneumoniae* также ассоциированы с СГБ [4]. У небольшого количества пациентов СГБ развивается после других провоцирующих событий, таких как вакцинация и операция [5, 6].

Согласно имеющимся экспериментальным и клиническим данным патогенез СГБ обусловлен не прямым невропатическим действием инфекционного агента, а иммунным ответом на предшествующую инфекцию с перекрестным реагированием с компонентами периферических нервов по механизму молекулярной мимикрии [4]. Иммунный

ответ может быть направлен на миелин или аксоны периферических нервов, что приводит к демиелинизирующей и аксональной формам СГБ [3]. Вероятно, этот патогенез относится к SARS-CoV-2-индуцированному СГБ, учитывая сроки развития данного состояния (обычно после 10-го дня от начала COVID-19) и отсутствие РНК возбудителя в ликворе пациентов [2].

Особенности иммунопатогенеза COVID-19 определяют риск развития на его фоне не только СГБ, но и таких аутоиммунных заболеваний и синдромов, как антифосфолипидный синдром, болезнь Kawasaki и иммунные цитопении [7]. Очевидно, что спектр возможных аутоиммунных ассоциаций СГБ в настоящее время окончательно не определен. По данным греческих исследователей, при обследовании небольшой когорты пациентов с COVID-19 тяжелого течения (29 пациентов), не имевших анамнестических указаний на аутоиммунную/ревматическую патологию, антинуклеарные антитела были обнаружены у 10 (34%) пациентов, антинейтрофильные цитоплазматические антитела — у 2 (7%, у одного из них в высоком титре), антикардиолипидные антитела — у 10 (34%), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — у 1 (3%) пациента [8].

Для накопления данных о СГБ как одном из аутоиммунных проявлений COVID-19 приводим описание двух случаев заболевания у пациентов нашего стационара.

### Клиническое наблюдение № 1

Пациент 58 лет был госпитализирован в инфекционное отделение с вероятным диагнозом COVID-19. За неделю до госпитализации возник сухой кашель, имело место повышение температуры тела до 38,0 °С. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены двусторонние интерстициальные изменения легочной ткани по типу матового стекла, поражение легочной ткани составило 68% (рис. 1А).

При поступлении: температура тела 38,8 °С, сатурация кислорода ( $SpO_2$ ) при дыхании комнатным воздухом 88%, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) 104 в минуту, артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Пациент не имел вредных привычек и сопутствующих заболеваний, за исключением ожирения (ИМТ 31,8 кг/м<sup>2</sup>). Отмечались следующие клинически значимые отклонения в лабораторных показателях: повышение уровня нейтрофилов ( $6,35 \times 10^9$ /л, норма  $2,0-5,8 \times 10^9$ /л), лимфоцитопения ( $0,56 \times 10^9$ /л, норма  $1,2-3,2 \times 10^9$ /л) при нормальном уровне лейкоцитов ( $7,3 \times 10^9$ /л, норма  $4,0-9,0 \times 10^9$ /л), повышение уровня фибриногена (7,3 г/л, норма 1,9–4,3 г/л), С-реактивного белка (СРБ) (127,2 мг/л, норма 0–5,0 мг/л), ферритина (689 нг/мл, норма 30–400 нг/мл).

Пациенту была назначена терапия азитромицином, гидроксихлорохином, дексаметазоном и эноксапарином натрия, проводилась кислородотерапия (при инсуффляции кислородом  $SpO_2$  95%). Диагноз COVID-19 был подтвержден положительным результатом исследования орофарингеального мазка на SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). В последующем этиотропная терапия была заменена на лопинавир/ритонавир и интерферон  $\beta$ -1b в связи с развитием одышки, увеличением общего объема поражения легочной ткани до 80% и появлением свежих участков интер-

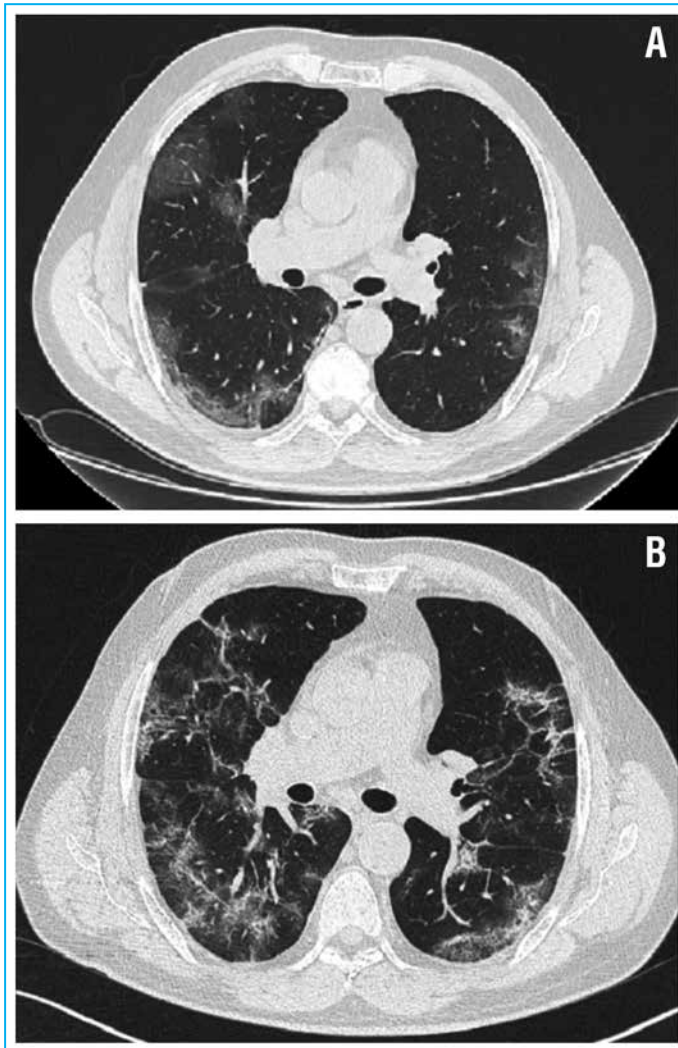


Рис. 1. Данные КТ органов грудной клетки пациента 58 лет (наблюдение № 1) исходно (7-й день COVID-19; А) и в динамике (14-й день COVID-19; В)

стициальных изменений в легких при повторной КТ органов грудной клетки (рис. 1В).

На 13-й день от манифестации COVID-19 у пациента впервые возникли неврологические симптомы: боль в нижней части спины, слабость в нижних конечностях. В течение последующих нескольких дней отмечалось прогрессирование мышечной слабости в нижних конечностях и ее появление в верхних конечностях, вплоть до невозможности самостоятельно сидеть и вставать; кроме того, возникла давящая боль в левой половине грудной клетки и наблюдалось периодическое повышение АД в пределах значений, соответствующих 1-й степени артериальной гипертензии. На ЭКГ отклонения от нормы не наблюдались, тропонин в сыворотке крови не обнаружен, что позволило исключить острый коронарный синдром. При лабораторном обследовании также был выявлен тромбоцитоз ( $572 \times 10^9$ /л, норма  $150-400 \times 10^9$ /л), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) (88,1 Ед/л, норма 0,0–41,0 Ед/л), ферритина (1046 нг/мл), снижение содержания СРБ (16,3 мг/л).

При неврологическом осмотре выявлено: мышечная сила — 2 балла в нижних конечностях и 3 балла в верхних конечностях по 5-балльной шкале, глубокие рефлексy снижены, более выраженное снижение — в нижних конечностях. Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ): ци-

Таблица 1. Данные электронейромиографии

Нерв	Точка стимуляции	Амплитуда*		Латентность, мс		Скорость проведения, с		F-волна, мс**
		справа	слева	справа	слева	справа	слева	справа
Лучевой (с)	Нижняя треть плеча	16,3 (≥15)	11,1 (≥15)	2,08 (≤2,9)	1,98 (≤2,9)	52,8 (≥50)	45,47 (≥50)	НР
Срединный (м)	Запястье	0,4 (≥4)	1,2 (≥4)	8,6 (≤4,4)	9,0 (≤4,4)	НР	НР	40,4 (≤31)
	Локтевой сгиб	0,4	0,7	15,8	15,6	29,3 (≥49)	30,2 (≥49)	НР
Большеберцовый (м)	Лодыжка	0,4 (≥4)	0,4 (≥4)	9,5 (≤5,8)	9,7 (≤5,8)	НР	НР	НР (≤56)
	Подколенная ямка	0,2	0,01	26,0	28,9	23,5 (≥41)	20,4 (≥41)	НР

**Примечание.** м — исследование моторного проведения, с — исследование сенсорного проведения; НР — ответ не регистрируется. При стимуляции икроножного нерва в области голени и малоберцового нерва в области лодыжки ответ не регистрировался. \*Амплитуда для моторных нервов представлена в мВ, для сенсорных нервов — в мкВ, \*\*минимальная латентность; в скобках указаны нормативные значения [10].

тоз  $13 \times 10^6$ /л (норма  $0,0-4,0 \times 10^9$ /л), белок 2,49 г/л (норма 0,15–0,45 г/л). Таким образом, учитывая прогрессирующую двигательную слабость восходящего характера с развитием тетрапареза, снижение глубоких сухожильных рефлексов, умеренный плеоцитоз и повышение уровня белка в СМЖ — диагностические критерии СГБ, был установлен диагноз [1]. В пользу диагноза СГБ также свидетельствовали симметричность поражений и наличие боли [2]. Было начато лечение внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозе 0,4 г/кг в сутки в течение 5 дней.

На 3-й день от начала терапии ВВИГ появилась осиплость голоса без нарастания одышки, но улучшились значения лабораторных показателей: нормализация содержания СРБ (1,0 мг/л), повышение уровня лимфоцитов ( $1,02 \times 10^9$ /л). На КТ органов грудной клетки — положительная динамика в виде значительного снижения плотности, уменьшения протяженности изменений в легких с наличием линейных консолидаций преимущественно в задних отделах легких, объем поражения уменьшился до 65%. После завершения курса терапии ВВИГ у пациента появились галлюцинации, дезориентация в пространстве и времени, дестабилизация гемодинамики с тахикардией 130 уд/мин, снижением АД до 65/30 мм рт. ст., тахипноэ (ЧДД 38 в минуту) с SpO<sub>2</sub> 68%, хрипы в легких, макрогематурия. Была начата инвазивная вентиляция легких (ИВЛ), инотропная поддержка допамином, норэпинефрином.

При исследовании газового состава артериальной крови выявлен метаболический ацидоз без респираторной компенсации: pH 7,13 (норма 7,35–7,45), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 14,1 ммоль/л (норма 21,0–28,0 ммоль/л), pCO<sub>2</sub> 44,0 мм рт. ст. (норма 32,0–48,0 мм рт. ст.). В коагулограмме — удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (47,3 с, норма 28,6–38,2 с), протромбинового времени (16,7 с, норма 11,5–14,5 с), снижение протромбина (по Квику) (62%, норма <70%), нормальное содержание фибриногена (2,7 г/л), повышение уровня D-димера (2,91 нг/мл). Оценка по шкале диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH, International Society of Thrombosis and Haemostasis) составила 5 баллов, что соответствовало диагнозу ДВС-синдрома. При интубации трахеи возникла кровоточивость слизистой ротоглотки, перешедшая в кровотечение, которое было остановлено

передней тампонадой носа, применением этамзилата, транексамовой кислоты и неоднократными инфузиями свежезамороженной плазмы. В связи со значительной кровопотерей (снижение уровня гемоглобина с 123 г/л до 67 г/л) проводилась трансфузия эритроцитарной взвеси.

Также отмечалась задержка мочи с развитием острого почечного повреждения (ОПП), соответствующего II стадии (повышение уровня креатинина сыворотки крови в 2,1 раза по сравнению с исходным уровнем в течение 7 дней, с 66 мкмоль/л до 141 мкмоль/л), со значительным повышением уровня мочевины (36,6 ммоль/л, норма 3,0–9,2 ммоль/л), гиперкалиемией (6,1 ммоль/л, норма 3,5–5,0 ммоль/л), гипонатриемией (127 ммоль/л, норма 135–150 ммоль/л). Отмечались значительный лейкоцитоз ( $45,9 \times 10^9$ /л) за счет нейтрофилов ( $41,6 \times 10^9$ /л) с повышением уровня прокальцитонина до 1,2 нг/мл (норма 0,0–0,5 нг/мл), лейкоцитурия (76 в п/зр, норма 0–5 в п/зр) и бактериурия (бактерии сплошь в п/зр, норма 0–2 в п/зр). В связи с наличием бактериальной инфекции заподозрен сепсис. Оценка по шкале SOFA составила 6 баллов, что делало правомочным диагноз сепсиса. Была начата терапия меропенемом с дальнейшим добавлением фосфомицина.

На фоне антибактериальной, инфузионной, трансфузионной терапии отмечалось улучшение состояния пациента, регресс лейкоцитурии, частичное восстановление функции почек (креатинин 41 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 123 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>, мочевина 4,4 ммоль/л при сохранении задержки мочи), были прекращены ИВЛ и инотропная поддержка.

С 22-го дня от манифестации СГБ — повышение мышечной силы, сначала мышц верхних конечностей, затем нижних. На 46-й день была выполнена электронейромиография (ЭНМГ) (табл. 1), полученные данные соответствовали критериям диффузного первично-демиелинизирующего поражения периферических нервов с вторичным аксональным повреждением [9].

Проводилось восстановительное лечение (лечебная гимнастика). На 46-й день мышечная сила в левой верхней конечности — 3 из 5 баллов (максимальное снижение за время заболевания до 2 баллов), в правой — 2 из 5 баллов (максимальное снижение до 2 баллов), в нижних конечностях — 1 из 5 баллов (максимальное снижение до 0 баллов).



## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

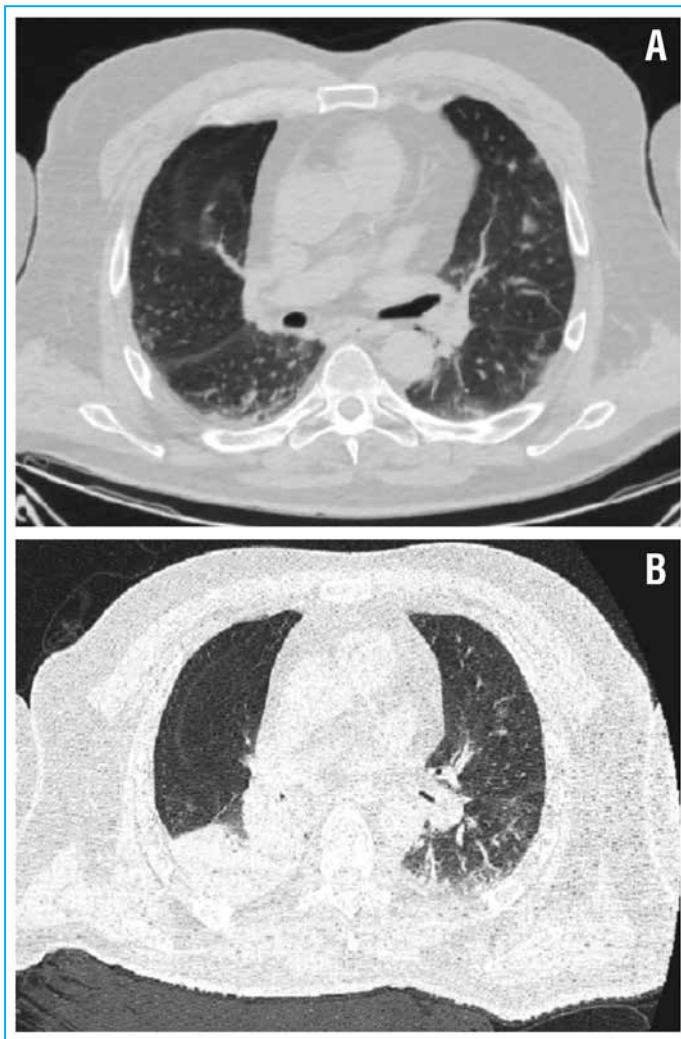
Пациент 58 лет был госпитализирован в инфекционное отделение с вероятным диагнозом COVID-19 (8-й день от начала симптомов). Первые симптомы заболевания — сухой кашель, одышка. На 5-й день — онемение нижних и верхних конечностей.

При поступлении: температура тела 36,5 °С, SpO<sub>2</sub> при дыхании комнатным воздухом 97%, ЧДД 18 в минуту, ЧСС 100 в минуту, АД 140/80 мм рт. ст. ИМТ 38,1 кг/м<sup>2</sup>. Пациент имел в анамнезе артериальную гипертонию, принимал эналаприл. Неврологический осмотр: нарушение чувствительности по полиневритическому типу, сенситивная атаксия без изменений мышечной силы. На КТ органов грудной клетки определялись субплеврально расположенные участки интерстициальной инфильтрации по типу матового стекла, поражение легочной ткани составляло 15% (рис. 2А). РНК SARS-CoV-2 из материала орофарингеального мазка методом ПЦР-РВ не обнаружена.

В лабораторных показателях имелись следующие отклонения от нормальных значений: повышение уровня фибриногена (4,96 г/л), D-димера (1361,7 нг/мл), ферритина (1252 нг/мл), ИЛ-6 (95,4 пг/мл, норма 0,0–3,3 пг/мл), АлАТ (57,2 Ед/л, норма 0,0–41,0 Ед/л), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) (48,3 Ед/л, норма 0,0–38,0 Ед/л), тромбоцитоз (465×10<sup>9</sup>/л). Начато лечение гидроксихлорохином, азитромицином, надропарином кальция.

На 5-й день от появления неврологических симптомов возникла слабость в нижних и верхних конечностях. Выявлено снижение мышечной силы как в верхних (4 из 5 баллов), так и в нижних (4 из 5 баллов) конечностях. При КТ головного мозга без внутривенного контрастирования патологических изменений не было за исключением умеренного расширения субарахноидальных пространств. Мышечная слабость быстро прогрессировала. На 7-й день мышечная сила в верхних и нижних конечностях составляла 1 из 5 баллов, глубокие рефлексы нижних и верхних конечностей были крайне слабыми, отсутствовали коленные и ахилловы рефлексы, выявлялось нарушение тактильной, болевой чувствительности по полиневритическому типу («перчатки» и «носки»), у пациента появилось ощущение неполного вдоха (SpO<sub>2</sub> 92% на фоне инсuffляции кислородом через носовые канюли со скоростью 10 л/мин). Выполнено исследование СМЖ: цитоз 10<sup>6</sup>/л, белок 0,82 г/л. Таким образом, с учетом прогрессирующей мышечной слабости с развитием тетрапареза, снижения глубоких сухожильных рефлексов, повышения содержания белка в СМЖ без плеоцитоза (альбумино-цитологическая диссоциация), был установлен диагноз СГБ. Антитела к ганглиозидам (GM1, GM2, GM3, GDa, GDb, GT1b, GQ1b) отсутствовали. Возможности проведения ЭНМГ с целью уточнения варианта заболевания не было.

В течение двух дней после постановки диагноза — снижение кашлевого, небного рефлексов, прогрессирование нарушения чувствительности до уровня коленных суставов, снижение мышечной силы до 0/5 баллов в нижних и верхних конечностях, отсутствие глубоких рефлексов на нижних конечностях, возникновение дизартрии, прогрессирование дыхательной недостаточности (SpO<sub>2</sub> 90% на фоне инсuffляции кислородом через носовые канюли со скоростью 8 л/мин в про-позиции, ЧДД 26 в минуту). У пациента развилось ОПП, соответствующее III стадии (повышение уровня креатинина сыворотки крови в 4,6 раза по сравне-



**Рис. 2.** Данные КТ органов грудной клетки пациента 58 лет (наблюдение № 2) исходно (10-й день COVID-19; А) и в динамике (18-й день COVID-19; В)

нию с исходным уровнем в течение 7 дней, с 82,4 мкмоль/л до 381,0 мкмоль/л), с повышением уровня мочевины до 15,2 ммоль/л. Отмечалось нарастание уровня фибриногена (5,9 г/л), ЛДГ (434,8 Ед/л, норма 135–225 Ед/л), ферритина (1975 мкг/л), снижение содержания ИЛ-6 (19,1 пг/мл), СРБ был незначительно повышен (7,0 мг/л). При исследовании газового состава артериальной крови выявлен метаболический ацидоз без респираторной компенсации: рН 7,24, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19,5 ммоль/л, pCO<sub>2</sub> 46,9 мм рт. ст.

Далее — резкое снижение SpO<sub>2</sub> до 60%, дыхание Чейна — Стокса, дестабилизация гемодинамики (АД 70/50 мм рт. ст.). Потребовалось проведение ИВЛ, инотропной поддержки норэпинефрином. Было начато лечение СГБ плазмообменом. Оба метода лечения СГБ — ВВИГ и плазмообмен — были доступны, и для них не было противопоказаний. Однако, принимая во внимание значительное нарушение функции почек, в данной клинической ситуации предпочтительным казался плазмообмен (выполнено 5 сеансов).

Повторная КТ органов грудной клетки: ателектаз нижней доли правого легкого, положительная динамика в виде субтотального регресса двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии (рис. 2В). В общем анализе крови — лейкоцитоз (22,8×10<sup>9</sup>/л), преимущественно

за счет нейтрофилов ( $20,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Был диагностирован диффузный двусторонний эндобронхит, начата антибактериальная терапия эртапенемом. Неоднократно рецидивировала фебрильная лихорадка ( $40,0^\circ\text{C}$ ), которую не удавалось снизить антипиретическими препаратами; для достижения управляемой нормотермии применялся аппарат Arctic Sun.

Несмотря на проводимую терапию, существенно возрос уровень креатинина ( $697 \text{ мкмоль/л}$ ) на фоне олигурии, СРБ ( $415,2 \text{ мг/л}$ ), в общем анализе крови — тромбоцитопения ( $81 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитоз ( $46,9 \times 10^9/\text{л}$ ) за счет нейтрофилов ( $45,1 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитопения ( $0,89 \times 10^9/\text{л}$ ). При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия. Прокальцитонин был значительно повышен ( $16,2 \text{ нг/мл}$ ). По результатам микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа — рост полирезистентной к антибактериальным препаратам *Klebsiella pneumoniae*, крови — рост *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*. Тестирование по шкале SOFA показало 14 баллов, что соответствовало диагнозу сепсиса. Была осуществлена коррекция антибактериальной терапии с заменой ранее назначенных препаратов на полимиксин В, фосфомицин и тигециклин, на фоне которой произошло снижение лейкоцитоза до  $13,6 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ до  $24,5 \text{ мг/л}$ , содержания креатинина до  $338 \text{ мкмоль/л}$ , но нарастание уровня ферритина  $>2000 \text{ нг/мл}$ , АсАТ до  $1077 \text{ Ед/л}$ , АлАТ до  $456,9 \text{ Ед/л}$ . На 18-й день от появления симптомов СГБ на фоне возрастающей потребности в инотропной поддержке возникла фибрилляция желудочков и наступила смерть.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В обоих клинических наблюдениях имелись типичные проявления COVID-19: респираторные симптомы (одышка, сухой кашель), лимфоцитопения, интерстициальная пневмония с изменениями легочной ткани по типу матового стекла. Пациенты — мужчины 58 лет, что характерно для случаев СГБ, развившихся на фоне COVID-19 (преобладающий возраст больше 50 лет, средний возраст 58,7 года). Интервал от 5 до 13 дней от появления первых симптомов COVID-19 до манифестации СГБ схож с интервалом при СГБ, возникающем после других инфекций [2, 11]. На фоне симптомов СГБ определялся тромбоцитоз, вероятно, как реакция на инфекцию. У наших пациентов СГБ протекал более тяжело — им потребовалось проведение ИВЛ, у обоих развились сепсис и ОПП, приведшие к смерти одного из пациентов. В первом клиническом случае цитоз в СМЖ составлял более  $5 \times 10^6/\text{л}$ , но менее  $50 \times 10^6/\text{л}$  ( $13 \times 10^6/\text{л}$ ), что редко встречается при СГБ как на фоне COVID-19 (6%), так и после других перенесенных инфекций (15%), но не исключает данного диагноза [12].

Антитела к ганглиозидам могут быть связаны с различными формами СГБ [3]. Однако лабораторное тестирование на антитела к ганглиозидам, отличным от GQ1b (ассоциированы с синдромом Миллера — Фишера, являющегося вариантом СГБ), обычно не проводится из-за ограниченной клинической применимости. Безусловно, столкнувшись с новым заболеванием, COVID-19, развитием на его фоне СГБ и неполным пониманием патогенеза обоих состояний, мы предположили, что продукция антител может отличаться от таковой в тех случаях, когда СГБ развивается после иных инфекций. Согласно данным J.V. Caress et al. [2] антитела к ганглиозидам отсутствовали у 15 из 17 пациентов. В нашем случае определение антител к ганглиозидам выполнялось одному пациенту и они не были обнаружены.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостатком обследования наших пациентов является невыполнение ЭНМГ и определения антител к ганглиозидам у второго пациента, отсутствие исследования СМЖ на SARS-CoV-2 у обоих пациентов, что позволило нам установить точный вариант заболевания лишь у одного пациента и ограничило в понимании патогенеза СГБ при COVID-19. Однако представленные нами наблюдения будут вкладом в накопление данных и помогут при проведении дополнительных исследований.

## Литература

1. Ellul M., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID19. Lancet Neurol. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3589350](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3589350). DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Online ahead of print.
2. Caress J.B., Castoro R.J., Simmons Z. et al. COVID-19-Associated Guillain-Barre Syndrome: The Early Pandemic Experience. Muscle Nerve. 2020;62(4):485–491. DOI: 10.1002/mus.27024.
3. Willison H.J., Jacobs B.C., van Doorn P.A. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016;388(10045):717–727. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.
4. Malek E., Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. Semin Neurol. 2019;39:589–595. DOI: 10.1055/s-0039-1693005.
5. Vellozzi C., Iqbal S., Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1149–1155. DOI: 10.1093/cid/ciu005.
6. Rudant J., Dupont A., Mikaeloff Y. et al. Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome: A French nationwide epidemiologic study. Neurology. 2018;91(13):e1220–e1227. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006246.
7. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. J Autoimmun. 2020;114:102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506.
8. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19 Ann Rheum Dis. 2020 Jun 24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009. Online ahead of print.
9. Stålberg E., van Dijk H., Falck B. et al. Standards for quantification of EMG and neurography. Clin Neurophysiol. 2019;130(9):1688–1729. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.05.008.
10. Preston D., Shapiro B. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 4th ed. Elsevier; 2020.
11. Wijdicks E.F., Klein C.J. Guillain-Barré Syndrome. Mayo Clin Proc. 2017;92(3):467–479. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.
12. Fokke C., van den Berg B., Drenthen J. et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain. 2014;137(Pt 1):33–43. DOI: 10.1093/brain/awt285.



# ДэТриФерол

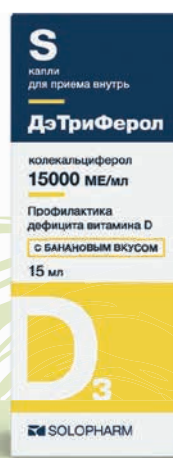
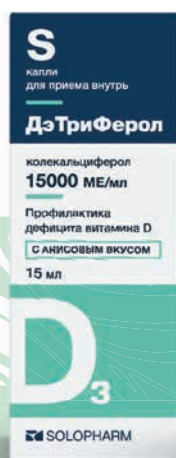
капли для  
приема внутрь

колекальциферол  
**15000 МЕ/мл**

**Легкий способ получить  
норму витамина D**

➤ Благодаря водной форме  
колекальциферола увеличивается  
биодоступность препарата

➤ Форма выпуска позволяет  
с комфортом принимать препарат  
даже при необходимости получать  
увеличенную дозировку **витамина D**



ООО «Гротекс», 195279, Россия, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, корп. 2, лит. А  
Тел.: +7 812 385 47 87, [www.solopharm.com](http://www.solopharm.com)

Инструкция по медицинскому применению препарата ДэТриФерол ЛП-005163

**SOLOPHARM**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



## НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

- Пирадов Михаил Александрович - Председатель Нейрофорума-2021, академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии»
- Иллариошкин Сергей Николаевич - Заместитель Председателя Нейрофорума-2021, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии»
- Танашян Маринэ Мовсесовна - Заместитель Председателя Нейрофорума-2021, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии»

## МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК. Москва, Ленинский просп., 32А



## ТЕМАТИКИ НЕЙРОФОРУМА-2021

- Нейронауки: вызовы современности
- Современные направления диагностики и лечения сосудистых заболеваний мозга
- Нейродегенеративные заболевания: инновации и перспективы
- Нервно-мышечные болезни: актуальные алгоритмы диагностики наследственных и приобретенных полиневропатий
- Достижения отечественной и зарубежной науки в лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы
- Эпилепсия: современные тренды, новая классификация
- Инновации в нейрореабилитации: роботы, виртуальная реальность, интерфейс мозг-компьютер, искусственный интеллект
- Последние достижения эндоскопической нейрохирургии при спинальной и краниальной патологии
- Междисциплинарные проблемы организации и оказания помощи пациентам с хроническими нарушениями сознания
- Новые медицинские технологии в неврологии (генная терапия, подходы к пресимптомной диагностике и др.)

## НЕЙРОФОРУМ-2021

- 2 дня образования
- Более 30 научных заседаний, круглых столов, симпозиумов по наиболее актуальным проблемам нейронаук
- Видео-сессии с клиническими разборами
- Конкурс молодых ученых со стендовой секцией и выступлениями победителей
- Междисциплинарные круглые столы с обсуждением вопросов на стыке неврологии, эндокринологии, нейрохирургии, кардиологии, реаниматологии и других специальностей
- Выставка медицинских препаратов и оборудования
- Живое общение

## ОРГАНИЗАТОРЫ



Научный  
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

Научный  
центр неврологии



Национальное общество по  
изучению болезни Паркинсона  
и расстройств движений