

НЕВРОЛОГИЯ

БОЛЕЗЬ ПАРКИНСОНА

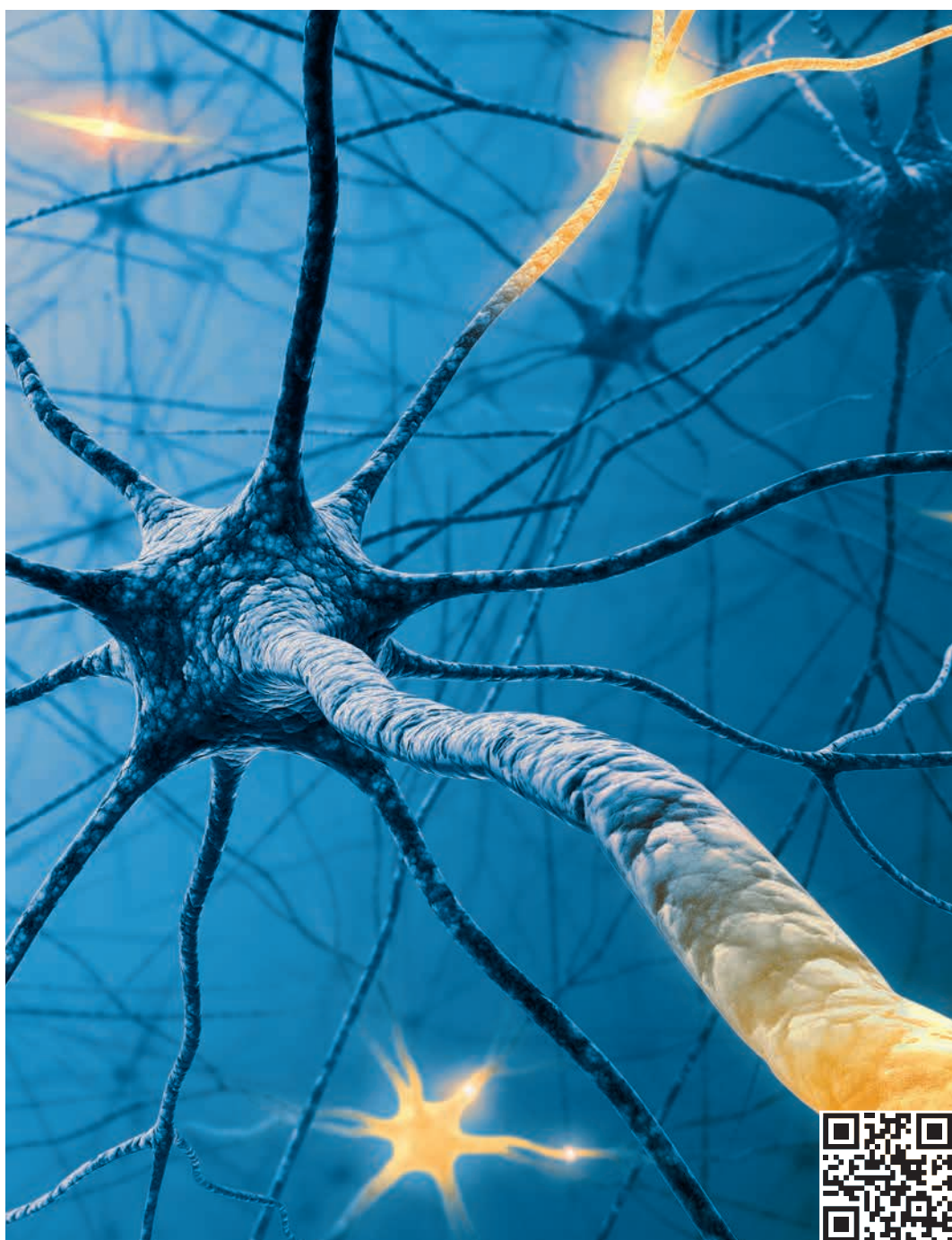
Увеличение накопления железа в структурах экстрапирамидной системы как причина ферроптоза нейронов и маркер прогрессирования болезни

БОЛЬ В СПИНЕ

Феномен транзиторного увеличения грыжи межпозвонкового диска как возможный предиктор ее резорбции; эффективность и безопасность фармакологических подходов в лечении пациентов с болью в спине

НЕЙРОПАТИИ

Современные подходы к диагностике и лечению нейропатии лицевого нерва с позиций доказательной медицины: акценты на кормобидности и эффективности используемых терапевтических стратегий



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 СамГМУ Минздрава России, Самара

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

Древаль 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 А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» 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 ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

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

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, Москва

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

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», 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

Свиштушкин 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

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

Чурикина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

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 «НМИЦ ПН 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 НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе 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 ЮУГМУ 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 «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

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 МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК 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 ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шостаков 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

№ 4, 2022

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

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

А.Ю. Канторова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электростановская, д. 20, стр. 3
 Тираж 50 000 экз. Заказ № 313108

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 несет

Опубликованные статьи не возвращаются
 и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
 с мнениями авторов

Полная 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 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.04.2022

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

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Особенности клинического течения болезни Паркинсона при отложении железа в базальных ганглиях

А.Б. Буряк, А.Г. Труфанов 2

Резорбция грыжи межпозвонкового диска. Феномен транзиторного увеличения размера

А.М. Ткачев, А.В. Епифанов, Е.С. Акарачкова, А.В. Смирнова, А.В. Илюшин, И.Е. Гордеева 7

Влияние мелоксикама на показатели коагулограммы у пациентов с болью в спине, перенесших COVID-19

М.В. Путилина, Н.И. Шабалина, Д.В. Гришин, О.В. Курушина 11

ОБЗОРЫ

Когнитивные и астенические расстройства после COVID-19

В.В. Захаров, Д.О. Громова, Л.А. Эдильгиреева, Т.А. Садуллаева 15

Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 у пациентов с поясничной болью — фокус на безопасность

П.Р. Камчатнов, С.Б. Ханмурзаева, А.В. Чугунов, Н.Б. Ханмурзаева, Э.С. Агабекова 20

Доказательная эффективность и безопасность применения комбинации витаминов группы В (тиамина, пиридоксина и цианокобаламина) в сочетании с диклофенаком натрия для лечения острой боли в спине

А.П. Рачин, М.Н. Шаров, С.А. Рачин, Ю.С. Прокофьева, О.В. Филиппова 26

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Когнитивные нарушения у больных, перенесших COVID-19

П.Р. Камчатнов, Р.А. Черемин, Л.А. Скипетрова, Б.А. Абусева, Л.И. Пышкина, С.А. Ханмурзаева 33

Особенности терапии нейропатии лицевого нерва (паралич Белла) при коморбидных состояниях

Г.В. Алексеевич, Г.Ю. Алексеевич, Н.В. Исаева 38

Тромбэктомия при инсульте головного мозга

В.Е. Авдеева, А.С. Котов 44

СОБЫТИЯ

Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов

51

Особенности клинического течения болезни Паркинсона при отложении железа в базальных ганглиях

А.Б. Буряк^{1,2}, А.Г. Труфанов²

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить взаимосвязь отложения железа в структурах экстрапирамидной системы с особенностями клинической картины у пациентов с различными стадиями болезни Паркинсона (БП).

Материал и методы: в исследование было включено 92 пациента с БП (42 пациента со II стадией по Хен — Яру, 50 человек с III стадией по Хен — Яру). Всем больным выполнялось комплексное клиническое и нейропсихологическое тестирование по следующим шкалам: UPDRS (унифицированная шкала оценки БП Международного общества расстройств движений), FOGQ (шкала застываний), GABS (шкала ходьбы и равновесия), FAB (тест «Батарея лобной дисфункции»), MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), шкала депрессии Бека. Также всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ) на магнитно-резонансном томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла с применением импульсной последовательности SWI. Области интереса: черная субстанция (ЧС), красное ядро, скорлупа, бледный шар (БШ), головка хвостатого ядра (ХЯ), зубчатое ядро. На SWI-изображениях вручную проводилось измерение уровня интенсивности сигнала от каждой изучаемой области.

Результаты исследования: обнаружены статистически значимые различия по шкале UPDRS и ее разделам, шкалам FOGQ, GABS, MMSE и FAB между пациентами с БП II и III стадий по Хен — Яру. Между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия показателей интенсивности сигнала от правой и левой ЧС, правой и левой скорлупы, левого БШ, правого и левого ХЯ. Результаты корреляционного анализа продемонстрировали, что у пациентов со II стадией по Хен — Яру доминировали связи депонирования железа в структурах экстрапирамидной системы с результатами обследования по шкале UPDRS и ее разделам, а у лиц с III стадией заболевания — с результатами по шкалам UPDRS III, FOGQ, GABS, MMSE, FAB и шкале депрессии Бека.

Заключение: нами выявлено стадийное увеличение содержания железа в базальных ганглиях при прогрессировании БП. Выявлены множественные связи отложения железа в структурах экстрапирамидной системы с различными особенностями клинической картины у пациентов как со II стадией, так и с III стадией по Хен — Яру. Совместное применение комплексного клинического и нейропсихологического обследования с МРТ ГМ в режиме SWI позволяет оценить роль железа в патогенезе БП, выявить биомаркеры прогрессирования заболевания и развития его моторных и немоторных проявлений.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, отложение железа, ферроптоз, базальные ганглии, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Буряк А.Б., Труфанов А.Г. Особенности клинического течения болезни Паркинсона при отложении железа в базальных ганглиях. РМЖ. 2022;4:2–6.

ABSTRACT

Parkinson's disease patterns in neurodegeneration with brain iron accumulation

A.B. Buryak^{1,2}, A.G. Trufanov²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Aim: to evaluate the association of iron deposition in the structures of the extrapyramidal system with the clinical picture patterns in patients with various stages of Parkinson's disease (PD).

Patients and Methods: the study included 92 patients with PD (42 patients with stage II according to the Hoehn and Yahr scale, and 50 patients with stage III according to the Hoehn and Yahr scale). All patients underwent comprehensive clinical and neuropsychological testing according to the following scales: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ), Gait and Balance Scale (GABS), Frontal Assessment Battery (FAB), Mini-Mental State Examination (MMSE), Beck's Depression Inventory. Also, all patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the head using the Magnetom Trio A Tim 3.0 Tesla magnetic resonance tomograph with a susceptibility weighted imaging (SWI). ROI: substantia nigra (SN), nucleus ruber (NR), putamen, pale globe (PG), head of the caudate nucleus (CN), dentate body (DB). During SWI, the signal strength from each studied area was manually measured.

Results: statistically significant differences were found in the UPDRS and its sections, FOGQ, GABS, MMSE and FAB, between patients with stage II and III PD according to the Hoehn and Yahr scale. Statistically significant differences in signal strength indicators from the right and left SNs, right and left putamens, left PG, right and left CNs were revealed among the studied groups. Correlation analysis results showed that iron deposition in the structures of the extrapyramidal system with the UPDRS and its sections results predominated in patients with stage II according to the Hoehn and Yahr scale; in patients with stage III — with the UPDRS III, FOGQ, GABS, MMSE, FAB and Beck's Depression Inventory.

Conclusion: *a gradual increase in the brain iron accumulation in the PD progression was revealed. Multiple associations of iron deposition in the structures of the extrapyramidal system with various patterns of the clinical picture were revealed in patients with both stages II and III according to the Hoehn and Yahr scale. The combined use of complex clinical and neuropsychological examination with MRI of the head in SWI mode allows to assess the role of iron in the PD pathogenesis, identify biomarkers of disease progression and the development of its motor and non-motor manifestations.*

Keywords: *Parkinson's disease, iron deposition, ferroptosis, basal ganglia, susceptibility weighted imaging, magnetic resonance imaging.*

For citation: *Buryak A.B., Trufanov A.G. Parkinson's disease patterns in neurodegeneration with brain iron accumulation. RMJ. 2022;4:2–6.*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, сопровождающееся развитием ряда двигательных нарушений, таких как гипокинезия, мышечная ригидность и тремор, а также группы немоторных симптомов [1]. До сих пор как один из ведущих патофизиологических процессов при БП рассматривается патологическое накопление альфа-синуклеина и формирование телец Леви в черной субстанции (ЧС) и других отделах головного мозга (ГМ). Многообразие современных методов исследования позволяет изучить вклад в нейродегенеративный процесс других механизмов, таких как феномен эксайтотоксичности, избыточное отложение железа и окислительный стресс [2–4].

В 2012 г. группой американских ученых был описан новый тип регулируемой клеточной гибели с участием железа, который получил название ферроптоз [5]. Особенности данного процесса являются истощение внутриклеточного глутатиона и уменьшение активности фермента глутатионпероксидазы-4, с последующим развитием перекисного окисления липидов, обусловленного снижением антиоксидантной защиты клеток и накоплением активных форм кислорода. В свою очередь источником свободных радикалов может быть избыточное отложение железа и окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} в ходе реакции Фентона [4, 6].

Ряд современных исследований [4, 7, 8] рассматривают повышенное депонирование железа и ферроптоз как один из механизмов, приводящих к нейродегенерации при БП. В то же время важным вопросом остается выбор методики оценки распределения металла в ГМ, и в частности в структурах экстрапирамидной системы. Возможность неинвазивно *in vivo* изучать характер отложения железа предоставляет магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (susceptibility weighted imaging — SWI), которая с каждым годом все активнее применяется у пациентов с БП и другими заболеваниями нервной системы [9, 10]. В то же время для комплексной оценки клинических проявлений заболевания применяются специализированные шкалы, позволяющие с высокой точностью охарактеризовать разнообразие симптомы БП и степень их выраженности. При совместном применении данных методик с нейровизуализационным обследованием посредством МРТ в режиме SWI появилась возможность изучить взаимосвязь патологического отложения железа в базальных ганглиях и развития моторных и немоторных нарушений у пациентов с БП.

Цель исследования: оценить взаимосвязь отложения железа в структурах экстрапирамидной системы с особенностями клинической картины у пациентов с различными стадиями БП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 92 пациента с диагнозом БП, установленным согласно критериям MDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) [11]. В зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли 42 пациента со II стадией по Хен — Яру, средний возраст которых составил $60,4 \pm 4,5$ года, а продолжительность заболевания — $2,3 \pm 1,2$ года. При этом у 24 (57,1%) больных данной группы на основании клинических данных была установлена смешанная форма заболевания, а у 18 (42,9%) пациентов — акинетико-ригидная. Во 2-ю группу вошли 50 пациентов с III стадией по Хен — Яру, средний возраст — $66,4 \pm 4,7$ года, продолжительность заболевания — $7,8 \pm 5,2$ года, из них 23 (46,0%) человека — со смешанной формой БП, а 27 (54,0%) больных — с акинетико-ригидной.

Всем пациентам выполнялось клиническое и нейропсихологическое обследование по специализированным шкалам, таким как унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (UPDRS), шкала ходьбы и равновесия (GABS), шкала застываний (FOGQ), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB), а также шкала депрессии Бека. Затем всем пациентам проводилась МРТ ГМ на МР-томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (SIEMENS, Германия) с применением импульсной последовательности SWI. На полученных аксиальных SWI-изображениях выделялись области интереса, такие как: ЧС, красное ядро (КЯ), бледный шар (БШ), головка хвостатого ядра (ХЯ), скорлупа и зубчатое ядро мозжечка. В проекции каждой изучаемой структуры экстрапирамидной системы при помощи программы SPIN (signal processing in NMR) Software (SpinTechMRI, США) вручную измерялся уровень интенсивности сигнала с получением числовых значений. С учетом особенностей формирования конечных изображений в режиме SWI более низкие показатели сигнала соответствовали более высокому содержанию железа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft, США). Количественные показатели представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для выявления статистически значимых различий применялся непараметрический тест Манна — Уитни, а для определения корреляционных связей — критерий Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ групп пациентов с БП II и III стадий по Хен — Яру продемонстрировал статистически значимые различия по результатам обследования по шкале UPDRS, ее разделам UPDRS II, UPDRS III и UPDRS IV, шкалам нарушений ходьбы FOGQ, GABS, а также тестам для оценки когнитивных функций MMSE и FAB (табл. 1).

Таблица 1. Статистически значимые различия исследуемых клинических параметров у пациентов со II и III стадиями БП

Клинические шкалы	II стадия по Хен — Яру	III стадия по Хен — Яру	p
UPDRS	31,00 [22,00; 34,00]	52,00 [45,00; 55,00]	<0,001
UPDRS II	6,00 [5,00; 7,00]	13,00 [11,00; 14,00]	<0,001
UPDRS III	22,00 [17,00; 24,00]	29,00 [28,00; 35,00]	<0,001
UPDRS IV	0,00 [0,00; 0,00]	2,00 [1,00; 5,00]	<0,001
FOGQ	2,00 [1,00; 2,00]	4,00 [3,00; 10,00]	0,001
GABS	3,00 [3,00; 5,00]	15,00 [12,00; 17,00]	<0,001
FAB	18,00 [17,00; 18,00]	15,00 [13,00; 16,00]	<0,001
MMSE	29,00 [28,00; 30,00]	26,00 [25,00; 28,00]	<0,001

У пациентов с III стадией БП были выявлены более высокие баллы по шкале UPDRS и ее разделам, что свидетельствует о большей выраженности клинических симптомов заболевания, как моторных, так и немоторных.

Шкалы GABS и FOGQ позволяют оценить тяжесть нарушений ходьбы, равновесия, а также наличие и выраженность застываний у пациентов с БП. В нашем исследовании обнаружено, что в группе больных с III стадией БП данные расстройства имели заметно более выраженные проявления. Стоит отметить отсутствие застываний у пациентов со II стадией заболевания, что согласуется с общепринятыми представлениями о стадийном прогрессировании клинической симптоматики при БП.

При оценке когнитивных функций исследуемых групп также были выявлены статистически значимые различия. Пациенты с III стадией БП характеризовались более выраженными познавательными расстройствами, в структуру которых входили как нейродинамические, так и регуляторные нарушения. При этом у 13 человек с развернутой стадией заболевания диагностирована деменция, чего не наблюдалось ни у одного обследуемого со II стадией по Хен — Яру.

Согласно результатам сравнительного анализа накопления железа в базальных ганглиях у больных исследуемых групп обнаружены статистически значимые различия показателей интенсивности сигнала от таких структур, как правая и левая ЧС, правая и левая скорлупа, левый БШ, а также правое и левое ХЯ (табл. 2).

Более низкий сигнал на SWI-изображениях отражает более высокое содержание железа, что свидетельствует о преобладании его депонирования практически во всех структурах экстрапирамидной системы у больных с III стадией БП.

Согласно результатам корреляционного анализа у пациентов со II стадией по Хен — Яру были выявлены множественные взаимосвязи отложения железа в базальных ганглиях с данными обследования по шкале UPDRS и ее разделам (табл. 3).

У пациентов с III стадией по Хен — Яру была обнаружена единственная статистически значимая корреляция ($r=-0,57$) накопления железа с результатами обследования по разделу UPDRS III (29,00 [28,00; 35,00]), которую продемонстрировал минимальный уровень сигнала от правого БШ (60,00 [26,00; 92,00]).

Таблица 2. Статистически значимые различия степени отложения железа в областях интереса у пациентов со II и III стадиями БП

Структура	II стадия по Хен — Яру	III стадия по Хен — Яру	p
ЧС справа:			
mean	223,78 [210,89; 239,57]	165,22 [136,20; 185,56]	<0,001
max	309,00 [273,00; 336,00]	263,00 [250,00; 272,00]	0,001
min	139,00 [110,00; 156,00]	81,00 [26,00; 111,00]	0,001
ЧС слева:			
mean	222,83 [212,11; 232,69]	153,71 [135,51; 177,09]	<0,001
max	291,00 [278,00; 336,00]	272,00 [249,00; 290,00]	0,040
min	129,00 [113,00; 138,00]	52,00 [14,00; 103,00]	0,001
Скорлупа справа (min)	114,00 [97,00; 130,00]	67,00 [41,00; 106,00]	0,001
Скорлупа слева:			
mean	216,77 [194,73; 222,11]	188,61 [178,16; 202,90]	0,027
min	95,00 [92,00; 110,00]	67,00 [44,00; 103,00]	0,040
БШ слева (min)	90,00 [79,00; 108,00]	47,00 [20,00; 73,00]	0,001
ХЯ справа (min)	141,00 [129,00; 165,00]	121,00 [106,00; 140,00]	0,035
ХЯ слева (min)	144,00 [113,00; 163,00]	128,00 [102,00; 130,00]	0,045

Таблица 3. Корреляционные связи значений интенсивности сигнала от областей интереса и баллов по шкале UPDRS и ее разделам у пациентов с БП II стадии по Хен — Яру ($p<0,05$)

Область интереса	Уровень интенсивности сигнала	Баллы по шкале	r
Шкала UPDRS			
ЧС слева (max)	291,00 [278,00; 336,00]	31,00 [22,00; 34,00]	-0,69
КЯ слева (min)	123,00 [109,00; 138,00]	31,00 [22,00; 34,00]	-0,70
Раздел UPDRS I (мышление, поведение, настроение)			
КЯ слева (min)	123,00 [109,00; 138,00]	2,00 [1,00; 3,00]	-0,67
Раздел UPDRS II (способность вести повседневную деятельность)			
ЧС слева (max)	291,00 [278,00; 336,00]	6,00 [5,00; 7,00]	-0,82
ЧС слева (min)	129,00 [113,00; 138,00]	6,00 [5,00; 7,00]	-0,68
КЯ справа (max)	292,00 [263,00; 313,00]	6,00 [5,00; 7,00]	-0,65
БШ справа (min)	86,00 [58,00; 95,00]	6,00 [5,00; 7,00]	-0,66
Раздел UPDRS III (оценка моторных функций)			
ЧС слева (max)	291,00 [278,00; 336,00]	22,00 [17,00; 24,00]	-0,72

При анализе корреляционных связей между результатами клинической оценки расстройств ходьбы по шкалам GABS и FOGQ и накоплением железа в структурах экстрапирамидной системы была выявлена единственная связь ($r=-0,86$) уровня интенсивности сигнала от левого БШ min (90,00 [79,00; 108,00]) и баллов по шкале FOGQ (2,00 [1,00; 2,00]) у пациентов со II стадией по Хен — Яру. В то же время статистически значимых корреляций со шкалой нарушения ходьбы и равновесия у данной группы обследованных обнаружено не было.

Таблица 4. Корреляционные связи значений интенсивности сигнала от областей интереса и баллов по шкалам FOGQ и GABS у пациентов с БП III стадии по Хен — Яру ($p < 0,05$)

Область интереса	Уровень интенсивности сигнала	Баллы по шкале	r
Шкала FOGQ			
Скорлупа слева (min)	67,00 [44,00; 103,00]	4,00 [3,00; 10,00]	-0,53
Шкала GABS			
ЧС справа (mean)	165,22 [136,20; 185,56]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,54
ЧС слева (mean)	153,71 [135,51; 177,09]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,53
ЧС слева (max)	272,00 [249,00; 290,00]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,56
Скорлупа справа (mean)	188,74 [168,93; 209,56]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,54
Скорлупа слева (min)	67,00 [44,00; 103,00]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,56

У пациентов с III стадией БП единственной структурой, которая продемонстрировала значимую корреляцию с баллами по шкале FOGQ, оказалась левая скорлупа. В то же время оценка по шкале GABS имела множество статистически значимых связей с накоплением железа в базальных ганглиях (табл. 4).

Корреляционный анализ уровня интенсивности сигнала от структур экстрапирамидной системы и результатов оценки когнитивных функций у пациентов со II стадией по Хен — Яру продемонстрировал влияние накопления железа в правом БШ на развитие познавательных расстройств (табл. 5).

У пациентов с III стадией БП нами было выявлено значительное большее влияние избыточного депонирования железа в структурах экстрапирамидной системы на развитие когнитивных нарушений (см. табл. 5).

В проведенном нами исследовании не было установлено статистически значимых корреляционных связей значений интенсивности сигнала от изучаемых областей и результатов обследования по шкале депрессии Бека у пациентов со II стадией БП. При этом у пациентов с III стадией БП была обнаружена взаимосвязь ($r = -0,62$) развития депрессии с накоплением железа (282,00 [268,00; 290,00]) в левом ХЯ max (11,00 [6,00; 19,00]).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно гипотезе Н. Braak et al. [2] отложение альфа-синуклеина при БП носит стадийный характер, последовательно вовлекая в патологический процесс множество различных структур ГМ. В то же время клиническое течение заболевания также характеризуется последовательным прохождением через несколько стадий, каждая из которых имеет свои особенности. В нашем исследовании пациенты с III стадией БП характеризовались более тяжелыми моторными и немоторными нарушениями, что нашло отражение в результатах комплексного клиничко-нейропсихологического обследования. Кроме того, у данной группы пациентов было

Таблица 5. Корреляционные связи значений интенсивности сигнала от областей интереса и баллов по шкалам MMSE и FAB у пациентов с БП II и III стадий по Хен — Яру ($p < 0,05$)

Область интереса	Уровень интенсивности сигнала	Баллы по шкале	r
Шкала MMSE			
II стадия БП			
БШ справа (min)	86,00 [58,00; 95,00]	29,00 [28,00; 30,00]	0,64
III стадия БП			
КЯ слева (mean)	196,88 [191,61; 207,74]	26,00 [25,00; 28,00]	0,63
Скорлупа слева (max)	294,00 [277,00; 314,00]	26,00 [25,00; 28,00]	0,60
Шкала FAB			
II стадия БП			
БШ справа (mean)	182,01 [173,26; 193,54]	18,00 [17,00; 18,00]	0,64
III стадия БП			
ЧС справа (mean)	165,22 [136,20; 185,56]	15,00 [13,00; 16,00]	0,65
ЧС справа (min)	81,00 [26,00; 111,00]	15,00 [13,00; 16,00]	0,50
КЯ слева (mean)	196,88 [191,61; 207,74]	15,00 [13,00; 16,00]	0,64
Скорлупа справа (min)	67,00 [41,00; 106,00]	15,00 [13,00; 16,00]	0,57
Скорлупа слева (max)	294,00 [277,00; 314,00]	15,00 [13,00; 16,00]	0,53

обнаружено более высокое содержание железа в ЧС, скорлупе, БШ и ХЯ, чем у пациентов со II стадией по Хен — Яру. Исходя из этого, можно сделать предположение, что процесс развития заболевания и эволюция клинической картины сопровождаются накоплением металла в базальных ганглиях и, возможно, являются отчасти и его следствием. Для определения связи депонирования железа в конкретных структурах экстрапирамидной системы с отдельными симптомами и синдромами БП был проведен корреляционный анализ, который продемонстрировал множество статистически значимых связей.

Так как дегенерация нейронов компактной части ЧС, по современным представлениям, занимает центральное место в теории патогенеза БП, то взаимосвязь накопления железа в данной структуре среднего мозга с тяжестью моторных и некоторых немоторных проявлений заболевания весьма закономерна и может объясняться развитием ферроптоза и окислительного стресса в дофаминпродуцирующих клетках. Уровень интенсивности сигнала от ЧС продемонстрировал статистически значимые корреляционные связи со шкалой UPDRS, разделами UPDRS II, UPDRS III у пациентов со II стадией БП и шкалами GABS и FAB у обследуемых с III стадией по Хен — Яру. Однако нами были обнаружены взаимосвязи, требующие углубленного анализа в силу своей неочевидности. Например, с накоплением железа в КЯ оказались взаимосвязаны не только клинические проявления БП, оцениваемые

по шкале UPDRS и ее разделам у пациентов со II стадией по Хен — Яру, но и когнитивные нарушения у лиц с III стадией заболевания. Если представление об участии КЯ в формировании двигательных актов уже является общепринятым, то их возможный вклад в осуществление сенсорных, познавательных и психических функций за счет обширных связей с префронтальной, поясной и инсулярной корой изучается только сегодня [12, 13].

Помимо ЧС с выраженностью нарушений ходьбы и застываниями у пациентов с III стадией БП были связаны отложения железа в скорлупе. Данные структуры экстрапирамидной системы находятся в тесном физиологическом взаимодействии посредством nigrostriарного дофаминергического пути, который обеспечивает достижение дофамином дофаминовых рецепторов, экспрессирующихся на поверхности нейронов стриатума [14]. Дегенерация nigrostriарного тракта и снижение уровня нейромедиатора лежат в основе патогенеза БП и являются причиной развития двигательных проявлений заболевания. Возможно, именно прогрессирующее накопление железа в ЧС и скорлупе с последующим ферроптозом и гибелью вовлеченных нейронов вносит существенный вклад в формирование нарушений ходьбы у пациентов с развернутой клинической картиной БП.

Депрессия является одним из аффективных расстройств, характерных для БП, причем ее развитие может происходить еще во время продромального периода и на много лет опережать дебют двигательных проявлений заболевания [15–17]. В нашем исследовании была обнаружена статистически значимая связь накопления железа в левом ХЯ с результатами обследования по шкале депрессии Бека у пациентов с III стадией по Хен — Яру, что можно объяснить тесными взаимосвязями стриатума с различными отделами ГМ, включая лимбическую систему [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования обнаружено стадийное увеличение накопления железа в структурах экстрапирамидной системы при прогрессировании БП. Выявлены множественные связи отложения изучаемого металла в базальных ганглиях с различными особенностями клинической картины у пациентов как со II, так и с III стадией по Хен — Яру. Совместное применение комплексного клинического и нейропсихологического обследования с МРТ ГМ в режиме SWI позволяет оценить роль железа в патогенезе БП, выявить биомаркеры прогрессирования заболевания и развития его моторных и немоторных проявлений. Дальнейшее изучение данной проблемы позволит разработать новые методы диагностики заболевания и его осложнений,

а в перспективе и новые методы лечения, направленные на препятствование избыточному отложению железа и ингибирование ферроптоза в нейронах экстрапирамидной системы.

Литература

- Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108.
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- Fayyad M., Salim S., Majbour N. et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein. *J Neurochem.* 2019;150(5):626–636. DOI: 10.1111/jnc.14809.
- Mahoney-Sánchez L., Bouchaoui H., Ayton S. et al. Ferroptosis and its potential role in the pathophysiology of Parkinson's Disease. *Prog Neurobiol.* 2021;196:101890. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101890.
- Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- Li J., Cao F., Yin H.L. et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.
- Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2018;3:68–78. [Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Trufanov A.G. Cerebral disorders of iron metabolism as a basis for the development and progression of neurodegenerative diseases. *Bulletin of the Russian Military medical academy.* 2018;3:68–78 (in Russ.). DOI: 10.32863/1682-7392-2018-3-63-68-77.
- Han C., Liu Y., Dai R. et al. Ferroptosis and Its Potential Role in Human Diseases. *Front Pharmacol.* 2020;11:239. DOI: 10.3389/fphar.2020.00239.
- Pyatigorskaya N., Sanz-Morère C.B., Gaurav R. et al. Iron Imaging as a Diagnostic Tool for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:366. DOI: 10.3389/fneur.2020.00366.
- Aker L., Abandeh L., Abdelhady M. et al. Susceptibility-weighted Imaging in Neuroradiology: Practical Imaging Principles, Pearls and Pitfalls. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2021;8:S0363–0188. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2021.05.001.
- Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424.
- Cacciola A., Milardi D., Basile G.A. et al. The cortico-rubral and cerebello-rubral pathways are topographically organized within the human red nucleus. *Sci Rep.* 2019;9(1):12117. DOI: 10.1038/s41598-019-48164-7.
- Basile G.A., Quartu M., Bertino S. et al. Red nucleus structure and function: from anatomy to clinical neurosciences. *Brain Struct Funct.* 2021;226(1):69–91. DOI: 10.1007/s00429-020-02171-x.
- Mishra A., Singh S., Shukla S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci.* 2018;12:1179069518779829. DOI: 10.1177/1179069518779829.
- Милыхина И.В. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):93–99. [Milyukhina I.V. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):93–99 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):46–52. [Nodel M.R., Yakhno N.N. On the heterogeneity of depression in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):46–52 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-46-52.
- Кочоев Г.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Оценка критериев MDS, предложенных для установления продромальной стадии болезни Паркинсона, у пациентов с клинически диагностированным заболеванием. *Нервные болезни.* 2021;2:30–34. [Kotsoev G.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Evaluation of the MDS criteria proposed for establishing prodromal stage of Parkinson's disease in patients with clinically diagnosed disease. *Nervous diseases.* 2021;2:30–34 (in Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12323.
- Floresco S.B. Dopaminergic regulation of limbic-striatal interplay. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32(6):400–411.

Резорбция грыжи межпозвонкового диска. Феномен транзиторного увеличения размера

А.М. Ткачев^{1,2}, А.В. Епифанов², Д.М.Н. Е.С. Акарачкова³, А.В. Смирнова⁴,
А.В. Илюшин¹, К.М.Н. И.Е. Гордеева^{1,5}

¹Клиника Ткачева, Волгоград

²Клиника Ткачева Епифанова, Москва

³АНО «Международное общество «Стресс под контролем», Москва

⁴Медицинский институт имени Березина Сергея, Санкт-Петербург

⁵ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Введение: консервативное лечение грыж межпозвонковых дисков (ГМПД) часто сопровождается уменьшением их размера или резорбцией. В настоящее время выявлено, что процесс резорбции грыжи может сопровождаться транзиторным увеличением ее размера. Однако данные о частоте этого феномена и его роли в процессе резорбции отсутствуют.

Цель исследования: определить частоту псевдопрогрессии, или транзиторного увеличения размера, ГМПД и его роль в процессе резорбции грыжи.

Материал и методы: в исследование включено 327 пациентов в возрасте $43,2 \pm 9,4$ года с грыжами шейного и поясничного отделов позвоночника, проходивших консервативное физиотерапевтическое лечение. У больных отмечалось уменьшение объема грыжи более чем на 50%. Всем пациентам проводили от 3 до 9 МР-исследований в зависимости от скорости резорбции грыжи. Период наблюдения составлял от 1,5 до 18 мес.

Результаты исследования: у 285 (87,1%) пациентов наблюдалось транзиторное увеличение размеров грыжи, что в 266 (81,3%) случаях сопровождалось усилением сигнала на Т2-взвешенных импульсных последовательностях в период от 2 до 5 мес. ($3,4 \pm 0,9$ мес.), после которого происходило последующее уменьшение размеров ГМПД. В 233 (71,2%) случаях отмечалось усиление сигнала от ГМПД. У 195 (59,6%) пациентов отмечалось частичное восстановление высоты межпозвонкового диска. Резорбция грыжи сопровождалась улучшением статики позвоночного столба у 85 (25,9%) пациентов.

Заключение: транзиторное увеличение размера ГМПД — феномен псевдопрогрессии, наблюдающийся в процессе резорбции грыжи, может являться положительным прогностическим маркером и должен рассматриваться как возможный предиктор резорбции грыжи.

Ключевые слова: грыжа межпозвонкового отдела позвоночника, резорбция, псевдопрогрессия, феномен транзиторного увеличения размера.

Для цитирования: Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Резорбция грыжи межпозвонкового диска. Феномен транзиторного увеличения размера. РМЖ. 2022;4:7–10.

ABSTRACT

Resorption of herniated intervertebral disc. Phenomenon of transient increase in size

А.М. Tkachev^{1,2}, А.В. Epifanov², Е.С. Akarachkova³, А.В. Smirnova⁴, А.В. Ilyushin¹, I.E. Gordeeva^{1,5}

¹Tkachev Clinic, Volgograd

²Tkachev Epifanov Clinic, Moscow

³International Society "Stress under Control", Moscow

⁴Medical Institute named after Berezin Sergey, St. Petersburg

⁵Volgograd State Medical University, Volgograd

Background: conservative treatment of herniated intervertebral discs (HID) is commonly accompanied by a decrease in their size, which is called HID resorption. Currently, it has been revealed that a transient size increase can accompany the process of HID resorption. However, there is no data on this phenomenon frequency and its role in the resorption process.

Aim: to determine the frequency of pseudoprogession or transient size increase of HID and to determine its role in the process of HID resorption.

Patients and Methods: the study included 327 patients aged 43.2 ± 9.4 years with herniated lumbar and cervical disc who underwent conservative physical therapy. Patients had a decrease in HID size by over 50%. All patients underwent from 3 to 9 MRI scans, depending on the rate of HID resorption. The follow-up period ranged from 1.5 to 18 months.

Results: in 285 (87.1%) patients, there was a transient size increase of the hernia tissue, which was accompanied by a signal amplification on T2-weighted pulse sequences in the period from 2 to 5 months (3.4 ± 0.9 months) in 266 (81.3%) cases, after which a subsequent decrease in the HID size occurred. In 233 (71.2%) cases, there was an increase in the signal from HID. In 195 (59.6%) patients, partial restoration of the intervertebral disc height was noted. An improvement in vertebral column statics accompanied HID resorption in 85 (25.9%) patients.

Conclusion: a transient size increase of HID is a pseudoprogession phenomenon observed during HID resorption. It can be a positive prognostic marker and should be considered as a presumable predictor of the HID resorption onset.

Keywords: herniated intervertebral disc, resorption, pseudoprogession, phenomenon of transient size increase.

For citation: Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Resorption of herniated intervertebral disc. Phenomenon of transient increase in size. RMJ. 2022;4:7–10.

ВВЕДЕНИЕ

На фоне общего старения населения растет число пациентов с жалобами на боль в спине [1], однако, несмотря на высокую распространенность такой боли, понимание патофизиологии дегенеративных изменений позвоночника до сих пор является недостаточным. При возникновении грыж межпозвонковых дисков (ГМПД) ткани диска выступают в спинномозговой канал и могут вызывать симптомы **неспецифической боли** в спине или **симптомы радикулопатии** за счет воспаления и компрессии нервных корешков. Дегенерацию межпозвонкового диска (МПД) рассматривают в качестве одного из возможных этиологических факторов боли в спине [2–8]. Локальное возникновение болевого синдрома может быть обусловлено воспалением, связанным с дегенерацией тканей МПД, и увеличением **сенсорной иннервации диска** (дискогенные боли). По этой причине ряд авторов рассматривает МПД в качестве основной терапевтической мишени лечения боли в спине [4, 5].

Благодаря повышению качества нейровизуализационных методов исследования, особенно МРТ, было продемонстрировано, что при консервативном лечении ГМПД по мере облегчения симптомов иногда отмечается уменьшение размеров грыжевого выпячивания. Этот феномен был назван «резорбцией грыжи межпозвонкового диска» [9]. По данным метаанализа, частота этого феномена составляет 62,5–82,9% [10]. Однако до сих пор не выявлены прогностические критерии резорбции, что важно для выбора тактики лечения пациентов с ГМПД. Кроме того, не совсем очевидны этапы резорбции. В ходе динамического МРТ-наблюдения за 135 пациентами с ГМПД, проведенного нами ранее, у 89 пациентов наблюдалось увеличение линейных размеров грыжи диска на 2–5 мм, которое предшествовало ее последующему уменьшению и было названо псевдопрогрессией ГМПД или транзиторным увеличением размера. Мы предположили, что данный феномен может рассматриваться как положительный прогностический признак последующего уменьшения размеров ГМПД [11]. Транзиторное увеличение может ошибочно трактоваться специалистами как отрицательная динамика и критически влиять на изменение стратегии лечения пациента.

Цель исследования: определить частоту псевдопрогрессии, или транзиторного увеличения размера, ГМПД и ее роль в процессе резорбции грыжи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование включало 327 пациентов (178 (54,4%) женщин и 149 (45,6%) мужчин) в возрасте $43,2 \pm 9,4$ года с грыжами шейного и поясничного отделов позвоночника, проходивших консервативное физиотерапевтическое лечение (ФТЛ) и иглорефлексотерапию (от 2 до 6 курсов по 12 процедур с перерывами в 2–3 мес. между курсами в период с 2014 по 2019 г.), у которых в течение проводимого курсового лечения отмечалось уменьшение объема ГМПД более чем на 50%. В исследование включали пациентов с корешковым синдромом шейной или поясничной локализации, индуцированным ГМПД, без выраженной неврологической дефицита и тяжелой сопутствующей патологии, отказавшихся от хирургического лечения.

Критерии включения: возраст пациентов от 20 до 70 лет; клинический диагноз ГМПД в соответствии МКБ-10, подтвержденный данными МРТ (или КТ); длительность болевого синдрома до 6 нед.; тяжесть болевого синдрома в ноге

не менее 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: эпилепсия; тяжелые психические заболевания; выраженные когнитивные расстройства; тяжелые, декомпенсированные соматические заболевания; беременность или лактация; наличие абсолютных показаний к хирургическому лечению; локальные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС) в течение последних 4 нед.; операции по поводу ГМПД в анамнезе; участие в других клинических исследованиях.

Пациенты в качестве анальгетической терапии получали адьювантные анальгетики — габапентин, amitриптилин или НПВП (по требованию). Дозу габапентина корректировали в соответствии со степенью выраженности боли (от 300 до 1800 мг/сут). Этот препарат назначался на основании данных о его эффективности при нейропатическом компоненте болевого синдрома в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества по изучению боли [12]. Эффективность габапентина при нейропатической боли доказана (сила рекомендаций А, класс доказательности I) [12, 13].

Всех пациентов изначально подробно информировали о целях лечения, направленного на адекватную селективную обезболивание, стимулирование и отслеживание резорбции. Достичь этого предполагалось за счет сохранения воспалительной реакции, которая представляет собой естественный этап заживления тканей, а также за счет стимуляции местных воспалительных процессов посредством ФТЛ — лазеротерапией (действием многоволновой закрытой системы, в которой используется две длины волны — 808 и 905 нм, первая обладает противоотечным и противовоспалительным действием, вторая — обезболивающим действием). Пациентам не рекомендовали использовать инъекции ГКС во время прохождения лечения. В случае сильной боли допускался прием НПВП: ибупрофена в дозе 200–400 мг после еды или целекоксиба в дозе 100–200 мг после еды, а также аппликация лидокаиновой пластыря Версатис (экспозиция — 12 ч) курсом до 5 дней. На этот период рекомендовали прием гастропротекторов (омепразол).

МРТ проводилась на томографах 1,5 и 3,0 Тл с использованием T1, T2 и T2-STIR последовательностей в трех плоскостях с шагом 3 мм без расстояния между срезами. Количество исследований у каждого пациента составляло от 3 до 9 (9 исследований выполнено только 15 больным), в зависимости от скорости прогрессирования МРТ-изменений, с примерной периодичностью раз в 2–3 мес. Период наблюдения составлял от 1,5 до 18 мес. Кратность МРТ-исследований определялась клинической картиной (выраженностью болевого синдрома) и скоростью достижения резорбции.

Все изображения МРТ были проанализированы и обработаны двумя независимыми рентгенологами с опытом работы на МРТ более 7 лет. Затем данные сравнивали и усредняли. При достаточном уменьшении размеров грыжи, трактуемых как резорбция, и при сопоставимом клиническом улучшении курс ФТЛ и прием медикаментов завершался.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Грыжи МПД шейного отдела позвоночника были диагностированы у 52 (15,9%) пациентов, поясничного — у 275 (84,1%). У большинства пациентов продолжительность заболевания составляла от 3 до 12 мес.

Провоцирующими факторами последнего обострения болевого синдрома явились: подъем тяжестей, физическое перенапряжение, резкие повороты или длительное пребывание в неудобном положении — у 194 (59,3%) человек (91 мужчина и 103 женщины); переохлаждение — у 54 (16,5%) пациентов (18 мужчин и 36 женщин). Сочетание этих факторов наблюдалось у 58 (17,7%) человек (27 мужчин и 31 женщина). У 21 (6,5%) пациента (13 мужчин и 8 женщин) не удалось установить причину обострения.

В течение периода наблюдения все пациенты проходили курс ФТЛ, а также принимали препараты для купирования болевого синдрома.

В процессе исследования у всех больных наблюдалось постепенное снижение выраженности болевого синдрома и уменьшение размеров ГМПД.

Было обнаружено, что у 285 (87,1%) пациентов на фоне клинического улучшения отмечалось транзиторное увеличение ГМПД (см. таблицу) на 2–6 мм в линейных размерах (горизонтальном или вертикальном), что в 266 (81,3%) случаях сопровождалось усилением сигнала на T2-взвешенных импульсных последовательностях. Транзиторное увеличение размеров с одновременным изменением сигнала наблюдалось у большинства пациентов в период от 2 до 5 мес. ($3,4 \pm 0,9$ мес.) с начала лечения, после которого происходило последующее уменьшение размеров ГМПД.

На рисунках 1–3 представлены снимки пациентов, включенных в исследование, наблюдавшихся от 6 до 12 мес., с регрессией ГМПД.

У 233 (71,2%) пациентов отмечалось усиление сигнала от ГМПД, у 195 (59,6%) пациентов — частичное восстановление высоты МПД, но не более чем на 2 мм.

Кроме того, резорбция грыжи сопровождалась улучшением статики позвоночного столба у 85 (25,9%) па-

Таблица. Распределение пациентов с транзиторным увеличением ГМПД и без транзиторного увеличения ГМПД в зависимости от продолжительности терапии

№ МРТ-контроля	Пациенты с транзиторным увеличением ГМПД (n=285)	Пациенты без транзиторного увеличения ГМПД (n=42)
3	65 (19,9%)	8 (2,4%)
4	172 (52,6%)	16 (4,9%)
5	20 (6,1%)	7 (2,1%)
6	13 (4,0%)	3 (1,0%)
7	8 (2,4%)	5 (1,5%)
8	7 (2,1%)	3 (1,0%)

циентов — уменьшением или исчезновением сколиоза, восстановлением лордоза. Среднее время объективно зафиксированной резорбции ГМПД составило $4,8 \pm 0,6$ мес.

С того момента, как F.C. Guinto et al. [14] в 1984 г. впервые представили клинический случай спонтанного регресса ГМПД, растущее число исследований продемонстрировало данный феномен не только в поясничном, но также в грудном и шейном отделах позвоночника [15–17]. Основная теория резорбции ГМПД, которая нашла свое подтверждение в исследованиях, предполагает, что ткань пульпозного ядра после попадания в сосудистое пространство эпидуральной оболочки спинного мозга распознается иммунной системой как инородное тело и провоцирует воспалительную реакцию. Воспалительная реакция приводит к неоваскуляризации тканей поврежденного МПД, ферментативному разрушению его ткани и фагоцитозу макрофагами [18–21].

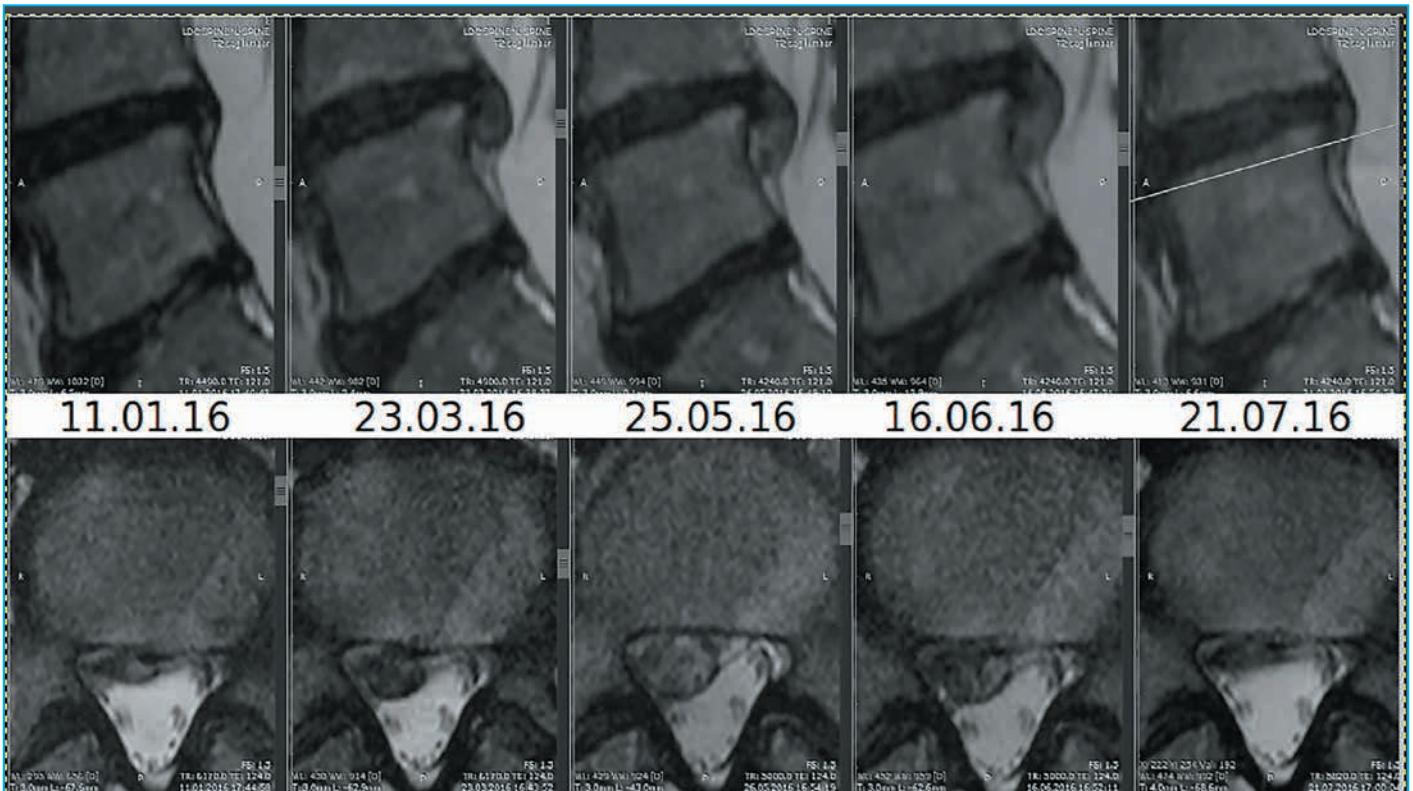


Рис. 1. Мужчина, 45 лет. Наблюдение в течение 6 мес. Перед резорбцией ГМПД наблюдалось увеличение объема диска с проходящей амплификацией МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях

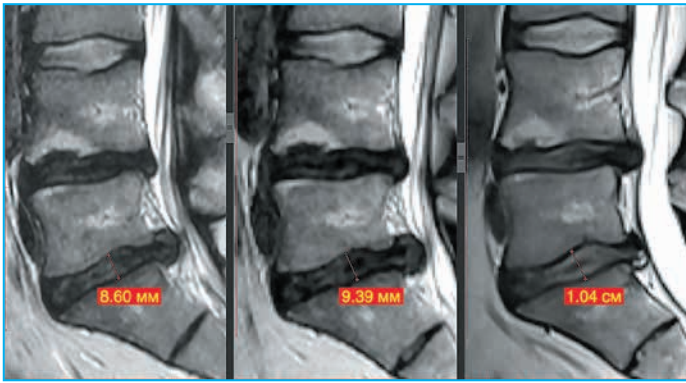


Рис. 2. Мужчина, 31 год. Наблюдение в течение 1 года. ГМПД на уровне L5–S1. Отмечается частичное восстановление высоты и МР-сигнала диска на уровне L5–S1 на фоне уменьшения объема ГМПД



Рис. 3. Женщина, 32 года. Наблюдение в течение 9 мес. Грыжа на уровне С5–С6. Отмечается частичное восстановление высоты и МР-сигнала МПД С5–С6 на фоне уменьшения объема ГМПД в сочетании с восстановлением шейного лордоза

К прогностическим факторам относят размеры грыжи, целостность тканей и рентгенологические характеристики МПД с грыжей. По данным S.H. Ahn et al. [22], степень уменьшения ГМПД коррелировала с изначально большими размерами грыжевого выпячивания.

H. Komori et al. [21] пришли к заключению, что морфологические изменения по данным МРТ преимущественно соответствовали клиническому исходу, однако обнаруживаемые изменения несколько отставали от динамики регресса клинических проявлений. Исчезновение ГМПД часто наблюдалось в случаях грыж 3-го типа; предполагается, что этот феномен является результатом контакта с кровоснабжаемыми тканями. R.A. Autio et al. [23, 24] также опубликовали статью о маркерах спонтанной резорбции ГМПД. Авторы пришли к заключению, что усиление сигнала по контуру поврежденного МПД после введения контрастного вещества коррелировало с более высокой частотой спонтанной резорбции грыжи и предположительно было связано с ангиогенезом, который обеспечивает доступность тканей ГМПД для иммунной системы.

МРТ позволяет достоверно оценить состояние разрушенного МПД в связи с высокой чувствительностью метода к содержанию воды в тканях МПД. Но точность этого диагностического метода еще недостаточно высока для определения потенциального источника боли в спине и в настоящее время составляет около 70% [25]. Для оценки состояния МПД чаще всего используют T2- и T1-взве-

шенные изображения. МРТ также используют для классификации повреждения МПД [26, 27].

Резорбция ГМПД может сопровождаться временным увеличением ее размеров и изменением ее структуры, вероятно, в результате воспалительной реакции и инфильтрации ткани грыжи иммунными клетками [9]. В данном исследовании мы подтвердили, что ранее замеченный феномен транзиторного увеличения ГМПД не должен рассматриваться только как отрицательная динамика консервативного лечения ГМПД, так как в большинстве случаев за ним следует уменьшение размеров ГМПД и клиническое улучшение.

В то же время остается открытым вопрос, когда увеличение размеров ГМПД с изменением сигнала на T2-взвешенных изображениях или без него может быть признаком ее рецидива или отрицательной динамики, что требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы впервые использовали новый термин для МРТ-исследования позвоночника — «транзиторное увеличение размера ГМПД», чтобы описать феномен псевдопрогрессирования, который наблюдается в процессе резорбции ГМПД и определили его частоту. Данный феномен может являться положительным прогностическим фактором, когда одновременно с увеличением размера ГМПД происходит усиление сигнала на T2-взвешенных импульсных последовательностях, и должен рассматриваться как возможный предиктор резорбции ГМПД. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения визуализационных маркеров резорбции и более точного распределения пациентов на амбулаторном этапе для выбора консервативного или хирургического лечения.

Литература

- Hoy D., Bain C., Williams G. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028–2037. DOI: 10.1002/art.34347.
- Кадырова Л.Р., Акарачкова Е.С., Керимова К.С. и др. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. РМЖ. 2018;7:28–32. [Kadyrova L.R., Akarachkova E.S., Kerimova K.S. et al. Multidisciplinary approach to patient with chronic pain. *RMJ.* 2018;7:28–32 (in Russ.).]
- Голубенко Е.О., Силина Е.В., Орлова А.С. Персонализированный подход в лечении болевых синдромов. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2017;7–8:107–112. [Golubenko E.O., Silina E.V., Orlova A.S. Personalized medicine in pain management. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2017;7–8:107–112 (in Russ.).]
- Miyagi M., Millicamps M., Danco A.T. et al. ISSLS prize winner: increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(17):1345–1354. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000334.
- Ohtori S., Kinoshita T., Yamashita M. et al. Results of surgery for discogenic low back pain: a randomized study using discography versus discoblock for diagnosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(13):1345–1348. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181a401bf.
- Boos N., Weissbach S., Rohrbach H. et al. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(23):2631–2644. DOI: 10.1097/00007632-200212010-00002.
- Benneker L.M., Heini P.F., Alini M. et al. 2004 Young Investigator Award Winner: vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(2):167–173. DOI: 10.1097/01.brs.0000150833.93248.09.
- Adams M.A., Roughley P.J. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(18):2151–2161. DOI: 10.1097/01.brs.0000231761.73859.2c.
- Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Патологические аспекты резорбции грыж межпозвоночного диска. *Consilium Medicum.* 2019;21(2):59–63. [Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Pathophysiologic aspects of resorption of intervertebral disk hernia. *Consilium Medicum.* 2019;21(2):59–63 (in Russ.).]

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

Влияние мелоксикама на показатели коагулограммы у пациентов с болью в спине, перенесших COVID-19

Профессор М.В. Путилина¹, Н.И. Шабалина², Д.В. Гришин³, профессор О.В. Курушина⁴

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва

³ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ», Москва

⁴ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Введение: у пациентов, перенесших COVID-19, часто развиваются или усиливаются скелетно-мышечные симптомы. Появление скелетно-мышечной боли после перенесенной инфекции, вероятно, можно объяснить непосредственным первичным поражением вирусом мышц и периферических нервов и вторичной гипоксией, усиливающей процессы гиперкоагуляции и воспаления, а также нарушением микроциркуляции с развитием микротромбозов.

Цель исследования: изучение влияния применения мелоксикама на показатели коагулограммы у пациентов с болью в спине после перенесенного COVID-19.

Материал и методы: в ретроспективное исследование включили 50 пациентов в возрасте от 35 до 50 лет с диагнозом «дорсопатия / боль в нижней части спины», перенесших COVID-19 в сроки от 40 до 90 дней до включения в исследование. Терапия болевого синдрома включала назначение мелоксикама, раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл, по 1,5 мл 1 р/сут внутримышечно в течение 10 дней. Все пациенты были обследованы в момент первого обращения (Визит 1) и через 14 дней окончания терапии (Визит 2). На каждом визите проводилась оценка неврологического статуса, в том числе выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), через день после Визита 1 и Визита 2 проводили лабораторные исследования: общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определение уровней маркеров воспаления и показателей коагулограммы.

Результаты исследования: после 10-дневной терапии мелоксикамом была зарегистрирована статистически значимая редукция болевого синдрома по ВАШ ($p < 0,001$). На фоне лечения отмечали существенное снижение уровней СОЭ и С-реактивного белка, нормализацию уровня тромбоцитов, отсутствие влияния на активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс при статистически значимом уменьшении уровня D-димера ($p < 0,006$). На фоне применения мелоксикама не зарегистрировано нежелательных явлений.

Заключение: мелоксикам не влиял на показатели коагулограммы у пациентов с болью в спине, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: мелоксикам, COVID-19, дорсопатия, боль в спине, маркеры воспаления, коагулограмма, скелетно-мышечные симптомы.

Для цитирования: Путилина М.В., Шабалина Н.И., Гришин Д.В., Курушина О.В. Влияние мелоксикама на показатели коагулограммы у пациентов с болью в спине, перенесших COVID-19. РМЖ. 2022;4:11–14.

ABSTRACT

Meloxicam effect on coagulogram parameters in patients with back pain after COVID-19

M.V. Putilina¹, N.I. Shabalina², D.V. Grishin³, O.V. Kurushina⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Central Clinical Hospital RZD-Medicine, Moscow

³City Clinical Hospital No. 15, Moscow

⁴Volgograd State Medical University, Volgograd

Background: musculoskeletal symptoms commonly develop or worsen in patients who had COVID-19. The occurrence of musculoskeletal pain after infection can probably be explained by the direct primary viral attack to the muscles and peripheral nerves, and secondary hypoxia, which enhances the processes of hypercoagulation and inflammation, as well as microcirculatory disorders with the microthrombosis development.

Aim: to study the meloxicam effect on coagulogram parameters in patients with back pain after COVID-19.

Patients and Methods: a retrospective study included 50 patients aged 35 to 50 years with a diagnosis of dorsopathy (lower back pain), who had suffered COVID-19 within 40 to 90 days before inclusion in the study. Pain syndrome therapy included the prescription of meloxicam, a solution for intramuscular administration of 10 mg/mL (intramuscularly, 1.5 ml once a day for 10 days). All patients were examined during the first visit (Visit 1) and 14 days after therapy (Visit 2). At each visit, the following indicators were assessed: neurological status and the pain severity on a visual analog scale (VAS). Laboratory tests were performed a day after Visits 1 and 2: complete blood count with platelet count, levels of inflammatory markers and coagulogram indicators.

Results: 10 days after therapy with meloxicam, a statistically significant reduction of pain syndrome according to VAS ($p < 0.001$) was registered. During the treatment, there was a significant decrease in the ESR and C-reactive protein levels, normalization of platelet levels, as well as there was no effect on activated partial thromboplastin time, thrombin time, prothrombin index in a statistically significant decrease in the D-dimer level ($p < 0.006$). There were no adverse events during the meloxicam use.

Conclusion: meloxicam had no effect on coagulogram parameters in patients with back pain after COVID-19.

Keywords: meloxicam, COVID-19, dorsopathy, back pain, inflammatory markers, coagulogram, musculoskeletal symptoms.

For citation: Putilina M.V., Shabalina N.I., Grishin D.V., Kurushina O.V. Meloxicam effect on coagulogram parameters in patients with back pain after COVID-19. *RMJ.* 2022;4:11–14.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно результатам недавнего исследования F. Bakilan et al. [1] скелетно-мышечные симптомы встречались или усиливались у 85,7% пациентов, перенесших COVID-19. Боли в спине, мышцах и суставах являлись одними из наиболее частых симптомов. Появление скелетно-мышечной боли после перенесенной инфекции, вероятно, можно объяснить непосредственным первичным поражением вирусом мышц и периферических нервов и вторичной гипоксией, усиливающей процессы гиперкоагуляции и воспаления, а также нарушением микроциркуляции с развитием микротромбозов [2]. Вирус, связываясь с Fc-рецепторами иммунных клеток или с белками плазмы, активирует высвобождение «микробных» белков и пептидов тромбоцитов, включая фактор тромбоцитов (PF) 4, T-клетки, хемокин, экспрессируемый и секретиремый T-клетками при активации (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted, RANTES) и фибринопептид В. RANTES действует как хемоаттрактант для моноцитов крови, T-хелперов и эозинофилов, вызывает высвобождение гистамина из базофилов, активирует эозинофилы, что может вести к развитию микроангиопатии и коагулопатии. Механизмы, способствующие увеличению тромбоза при COVID-19, до конца не изучены [2]. Распространенность тромбозов у пациентов с COVID-19, по данным метаанализа X. Xiong et al. [3], составила 22% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,08–0,40) и увеличилась до 43% (95% ДИ 0,29–0,65) среди госпитализированных пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Повышение уровней интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8 напрямую связано с протромботическим состоянием как в острой стадии COVID-19, так и в постковидном периоде [2]. Прослеживается выраженная корреляция между уровнями воспалительных маркеров и болевыми синдромами. Причем эта тенденция сохраняется и спустя значительное время после перенесенной инфекции, повышая риск развития тромбозов в отдаленном периоде COVID-19. Коагулопатия при COVID-19 характеризуется гиперагрегацией тромбоцитов, повышением уровня фактора Виллебранда, активацией фактора XI, повышенным образованием тромбина и фибрина [3]. Дисфункция тромбоцитов и повышенный риск кровотечения опосредуются ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ) 1, так как они предотвращают образование тромбоксана A2. Напротив, НПВП, ингибирующие ЦОГ-2, снижают уровень простагландина I, который сам по себе является ингибитором тромбоцитов. Исследования, проведенные в 255 медицинских центрах Великобритании, показали отсутствие связи применения НПВП с увеличением летальности и/или ухудшением состояния пациентов с коронавирусной инфекцией. Хотя не существует формальных ограничений для применения НПВП у пациентов с COVID-19, следует учитывать тот факт, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают минимальное влияние на функцию тромбоцитов [4–8]. Для пациентов с COVID-19, кроме высокой степени безопасности НПВП, крайне важны выраженность

противовоспалительного эффекта и воздействие на тромبوцитарную систему [9]. Например, мелоксикам имеет выраженный противовоспалительный эффект, при этом в терапевтических дозах не оказывает значительного влияния на агрегацию тромбоцитов [10].

В настоящее время не до конца изучена связь повышенного риска тромбозов с использованием НПВП у пациентов с COVID-19.

Цель исследования: изучение влияния применения мелоксикама на показатели коагулограммы у пациентов с болью в спине после перенесенного COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование. Решение локального этического комитета было получено (протокол № 13/1 от 13.01.2022). В исследование включили 50 пациентов (30 женщин, 20 мужчин), перенесших COVID-19 и соответствовавших критериям включения.

Критерии включения:

1. Перенесенный COVID-19 в сроки от 40 до 90 дней до включения в исследование (верифицирован ранее по ИФА или ПЦР).
2. Диагноз: дорсопатия / боль в нижней части спины (шифр М.54.-М.54.5 по МКБ-10); подтвержден методами визуализации (рентгенография, МРТ).
3. Возраст от 35 до 50 лет.
4. Отсутствие хронических заболеваний.
5. Выраженность болевого синдрома по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >5 баллов.
6. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. ОРВИ и COVID-19 в острой стадии заболевания.
2. Наличие заболеваний, связанных с повышенным риском тромбообразования (фибрилляция предсердий, варикозное расширение вен, состояния после сложных переломов).
3. Прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов за 7–14 дней до включения в исследование.
4. Прием других НПВП за 7 дней до включения в исследование.
5. Анемия или тромбоцитопения в анамнезе.
6. Тяжелое или нестабильное течение артериальной гипертензии, уровень АД выше 200/115 мм рт. ст.
7. Тяжелые соматические заболевания (тяжелые формы ИБС, онкологические заболевания, хроническая легочная, почечная и печеночная недостаточность, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника и др.), другие (не сосудистые) заболевания ЦНС, эпилепсия.
8. Острые или преходящие острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последнего месяца перед включением в исследование.
9. Наличие показаний к экстренному нейрохирургическому вмешательству.

10. Повышенная чувствительность к действующему или вспомогательным веществам исследуемого препарата.
11. Беременность, период грудного вскармливания.
12. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе).

Терапия болевого синдрома включала назначение мелоксикама, раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл (Амелотекс®), по 1,5 мл 1 р/сут внутримышечно в течение 10 дней.

Все пациенты были обследованы в момент первого обращения (Визит 1) и через 14 дней после окончания терапии (Визит 2). На каждом визите проводилась оценка неврологического статуса, в том числе выраженность боли по ВАШ, через день после Визита 1 и Визита 2 проводили лабораторные исследования: общий анализ крови (ОАК) с подсчетом тромбоцитов, определение СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового индекса (ПТИ), уровня фибриногена, D-димера.

Оценивались все нежелательные реакции, возникшие в период лечения, частота и характер, их связь с исследуемым препаратом.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Statistica 10 (StatSoftInc, США) и Microsoft Excel с вычислением уровня значимости (p). Для обработки использовали параметрические критерии.

Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки первого рода меньше 5% (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил 45,7±3,5 года. Выраженность болевого синдрома по ВАШ исходно варьировалась от 6 до 8 баллов (среднее значение — 7,6±1,5). Из включенных в исследование пациентов 88% перенесли инфекцию легкой степени тяжести, 12% — средней степени тяжести по данным КТ органов грудной клетки.

После 10-дневной терапии мелоксикамом у 100% обследуемых отмечена редукция болевого синдрома — среднее значение по ВАШ составило 3,6±1,1 балла (p<0,001), при этом в ряде случаев отмечены как более низкие (2), так и более высокие (6) значения, что, вероятно, связано с наличием у части пациентов аффективных нарушений (тревожности/депрессии), способствующих формированию хронического болевого синдрома [11]. С учетом того, что COVID-19 сопровождается провоспалительными реакциями, проводился анализ стандартных маркеров: лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов, СОЭ, уровня СРБ, которые могли бы влиять на выраженность болевого синдрома (табл. 1) [12–14].


Острый воспалительный процесс способствует усилению боли при скелетно-мышечных болевых синдромах [2]. До начала лечения и после него не зарегистрировано статистически значимого (p=0,479) изменения уровня лейкоцитов. Хотя до лечения СОЭ не превышала рефе-

АМЕЛОТЕКС®

ИСКУССТВО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

СОДЕРЖИТ МЕЛОКСИКАМ, КОТОРЫЙ:

№ 1 В назначениях врачей при болезнях костно-мышечной системы и соединительной ткани¹

 Терапевтический успех мелоксикама при ОА выше по сравнению с рядом НПВП²

ПРОФЕССИОНАЛЬНО

ПРОТИВ БОЛИ
В СПИНЕ
И СУСТАВАХ

ТОЧНО

Амелотекс®
обладает самой широкой
линейкой форм выпуска*



Раствор для внутримышечного введения, 15 мг/ 1,5 мл №3, №5, №10



Таблетки 7,5 мг №20
15 мг №10, №20



Гель для наружного применения 1% 50 г или 30 г



Илья Авербух
Серебряный призер
Олимпийских игр,
хореограф-постановщик,
продюсер ледовых шоу
и спортивных мероприятий

Татьяна
Анатольевна
Тарасова
Заслуженный
тренер СССР

* Самая широкая линейка производимых форм выпуска препарата МНН Мелоксикам на дату 16.06.2021

¹ По результатам исследования Prindex™ «Мониторинг назначения врачей», проведенного ООО «Илосс Комьюни» в 1,2,3,4 кварталах 2019 года в крупнейших городах России: Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь, Челябинск, Волгоград, Ярославль, Краснодар, Красноярск с участием 3970 врачей в 1-м квартале, 3904 врача во 2-м квартале, 3332 врача в 3-м квартале, 3934 врача в 4-м квартале 2019 г. амбулаторно-поликлинической практики 16 специальностей (терапевты в том числе врачи общей практики, кардиологи, гастроэнтерологи, дерматологи, неврологи, урологи, гинекологи, пульмонологи, алергологи, эндокринологи, педиатры, оториноларингологи, офтальмологи, ревматологи, хирурги) принявших 468445 пациентов в 1-м квартале, 458561 пациент во 2-м квартале, 387838 пациентов в квартале, 462430 пациентов в 4-м квартале 2019 г. и выполнивших 1017631 назначение за 7 рабочих дней в 1-м квартале, 979027 назначений за 7 рабочих дней во 2-м квартале, 829722 назначения за 7 рабочих дней в 3-м квартале, 993434 назначения

за 7 рабочих дней в 4-м квартале 2019 г.

² По результатам исследования IMPROVE, в котором оценивали «терапевтический успех» мелоксикама при ОА. При приеме мелоксикама конечной точки достигли больше пациентов, чем при приеме целексиса, рофексиса, диклофенака, напроксена, ибупрофена и пироксикама. Для оценки использовали следующие параметры (конечная точка): завершение исследования без перехода на прием другого НПВП или завершение исследования и отсутствие необходимости принимать НПВП. Источники: Чижасова Н. В. Общественные аспекты применения мелоксикама (Мовалис®) в клинической практике: эффективность и безопасность // Современная ревматология. — 2012. — №4.

ЛСР-004.199/08 от 30.05.2008, ЛСР-007059/09 от 07.09.2009, ЛП-002479 от 26.05.2014.
Для медицинских и фармацевтических работников. Рентама.

Таблица 1. Маркеры воспаления и уровень тромбоцитов у пациентов с болью в спине после перенесенного COVID-19

Показатель	До лечения (Визит 1)	После лечения (Визит 2)
Лейкоциты, $\times 10^{12}/л$	8,96 \pm 1,5	8,26 \pm 1,9
СРБ, мг/л	7,41 \pm 2,06	3,23 \pm 1,2*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	236,45 \pm 35,28	247,38 \pm 25,3*
СОЭ, мм/ч	8,88 \pm 3,14	5,26 \pm 1,97**

Примечание. * — $p < 0,02$, ** — $p < 0,01$.

Таблица 2. Показатели коагулограммы у пациентов с болью в спине после перенесенного COVID-19

Показатель	До лечения (Визит 1)	После лечения (Визит 2)
АЧТВ, с	24,8 \pm 1,6	24,8 \pm 1,6
Фибриноген, г/л	4,5 \pm 1,06	4,5 \pm 1,06
ТВ, с	10,2 \pm 0,06	10,2 \pm 0,01
ПТИ, %	100,6 \pm 9,2	100,6 \pm 7,2
D-димер, нг/мл	220,08 \pm 99,44	204,18 \pm 55,95*

Примечание. * — $p < 0,006$.

ренных значений, через 14 дней получено статистически значимое снижение этого показателя на фоне применения мелоксикама [8]. Хроническое воспаление — фактор, способствующий при наличии неблагоприятных условий (сезонные ОРВИ, бактериальные инфекции, обострение сопутствующих заболеваний, травмы) увеличению количества рецидивов боли [13, 14]. Согласно имеющимся данным пациенты, у которых скелетно-мышечные симптомы появились или усилились на фоне COVID-19, имеют низкий уровень тромбоцитов и более высокий уровень СРБ [8]. У всех обследованных нами пациентов регистрировалась умеренное снижение количества тромбоцитов, к концу терапии отмечено статистически значимое повышение уровня тромбоцитов ($p < 0,002$). СРБ представляет собой белок острой фазы, синтезируемый гепатоцитами в ответ на провоспалительные цитокины при воспалительных/инфекционных процессах, повышение уровня которого соответствует реактивному воспалению. Хотя он долгое время считался маркером острого воспаления, недавние исследования показали, что СРБ также играет важную регулируемую роль при различных хронических воспалительных заболеваниях [15]. У всех обследованных до лечения уровень СРБ был незначительно повышен, через 14 дней после терапии статистически значимо ($p < 0,002$) снижался, что свидетельствует об уменьшении выраженности воспаления.

Динамика показателей коагулограммы подтвердила отсутствие статистически значимого влияния мелоксикама на систему свертывания (табл. 2).

Содержание D-димера — прогностический критерий тяжести COVID-19 [16]. Повышенный уровень свидетельствует об активно продолжающихся процессах тромбообразования. У пациентов после лечения статистически значимо снижался уровень D-димера, что, вероятно, связано с дли-

тельностью постковидного синдрома и уменьшением выраженности иммунотромбоза.

Активированное частичное тромбопластиновое время характеризует внутренний путь свертывания крови, включающий в себя активность II, V, VIII, IX, X, XI, XII факторов. Уменьшение этого показателя свидетельствует об ускорении процессов свертывания крови, т. е. об усилении тромбообразования. Это наиболее чувствительный показатель гемостаза [17]. Повышение АЧТВ свыше 24 с свидетельствует о наличии коагулопатии у пациентов с COVID-19, однако при тяжелых формах заболевания удлинение АЧТВ не всегда коррелирует с повышенным уровнем фибриногена [18]. При легком течении инфекции АЧТВ может изменяться незначительно [18]. Ни у одного пациента, включенного в исследование, не зафиксировано повышение показателя до лечения и изменение после него, что, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Фибриноген — фактор свертывания крови I, белок, синтезируемый в печени и превращающийся в фибрин. Он является белком острой фазы. При повышенном тромбообразовании, различных воспалительных заболеваниях происходит усиление синтеза этого белка [19]. Проведенная терапия в стандартных дозировках также не влияла на этот маркер тромбообразования. ТВ — время свертывания крови, необходимое для формирования фибринового сгустка при добавлении к плазме тромбина (фактор IIa), который появляется при взаимодействии факторов свертывания крови в случае повреждения сосуда. ТВ зависит от уровня и активности фибриногена. Значение ТВ у пациентов с болью в спине в целом коррелировало с уровнем фибриногена и не изменилось через 14 дней терапии.

В ходе исследования не зарегистрировано нежелательных реакций на фоне применения мелоксикама.

Основываясь на регулярно собираемых данных, исследование не показало повышение риска тромбообразования (по результатам всех показателей), связанного с COVID-19, при использовании НПВП. Таким образом, терапия с использованием мелоксикама не изменила показатели скрининговой коагулограммы, что подтверждается также результатами других исследований [5, 10, 19].

Будущие крупномасштабные ретроспективные и проспективные эпидемиологические исследования должны быть проведены для определения длительных последствий назначения НПВП и возможных причин неэффективности терапии [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мелоксикам (Амелотекс®), раствор для внутримышечного введения, не влиял на показатели коагулограммы у пациентов, перенесших COVID-19, что особенно наглядно видно при отсутствии изменений АЧТВ, ПТИ, ТВ. Применение мелоксикама возможно у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами после перенесенного COVID-19. Риски тромбообразования в постковидном периоде не должны влиять на решение о рутинном терапевтическом использовании НПВП, однако сроки назначения и длительность применения НПВП требуют дальнейшего изучения.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Сотекс» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

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

Когнитивные и астенические расстройства после COVID-19

Профессор В.В. Захаров, Д.О. Громова, Л.А. Эдильгиреева, Т.А. Садуллаева

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

РЕЗЮМЕ

Новая коронавирусная инфекция нередко влечет за собой стойкие неврологические осложнения, к числу самых распространенных из них относятся когнитивные и астенические симптомы. В статье приводятся данные о частоте встречаемости и клинических особенностях таких симптомов после COVID-19, их связи с тяжестью перенесенного инфекционного заболевания, клиническом значении и влиянии на повседневную жизнь. Обсуждаются механизмы развития когнитивных, астенических и других неврологических осложнений коронавирусной инфекции, в том числе прямая инвазия вируса SARS-CoV-2 церебрального вещества, иммунные и метаболические нарушения, формирование цереброваскулярных заболеваний в результате коронавирусного эндотелиита, церебральная гипоксия, социальная изоляция в связи с ограничительными мерами, декомпенсация сопутствующих заболеваний. В статье также освещаются вопросы профилактики и лечения неврологических осложнений коронавирусной инфекции, в том числе профилактики цереброваскулярных заболеваний. Анализируется влияние антиагрегантной терапии, назначенной пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями для профилактики повторных ишемических событий, на течение и осложнения COVID-19. Также в статье представлено клиническое наблюдение стойких и выраженных когнитивных нарушений у молодой женщины, перенесшей COVID-19 в легкой форме.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, эндотелиит, когнитивные нарушения, астения, цереброваскулярные заболевания.

Для цитирования: Захаров В.В., Громова Д.О., Эдильгиреева Л.А., Садуллаева Т.А. Когнитивные и астенические расстройства после COVID-19. РМЖ. 2022;4:15–19.

ABSTRACT

Cognitive and asthenic disorders after COVID-19

V.V. Zakharov, D.O. Gromova, L.A. Edilgireeva, T.A. Sadullayeva

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

A new coronavirus infection commonly entails persistent neurological complications, among the most common of which are cognitive and asthenic symptoms. The article provides data on the occurrence and clinical patterns of cognitive and asthenic symptoms after COVID-19, their association with the infectious disease severity, clinical significance and impact on everyday life. The article also discusses the pathogenesis of cognitive, asthenic and other neurological COVID-19 complications, including the following: direct invasion of the cerebral substance by the SARS-CoV-2; immune and metabolic disorders; occurrence of cerebrovascular diseases as a result of COVID-19-induced endotheliitis; cerebral hypoxia; social isolation due to restrictive measures; decompensation of concomitant diseases. Adding that, there are highlighted issues of prevention and treatment of COVID-19-induced neurological complications, including cerebrovascular diseases. The effect of antiplatelet therapy (prescribed to the patients with cardiovascular diseases for the prevention of recurrent ischemic events) on the COVID-19 course and complications is analyzed. The article describes a clinical case of persistent and significant cognitive impairment in a young woman who suffered a relatively mild COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, new coronavirus infection, post-covid syndrome, endotheliitis, cognitive impairment, asthenia, cerebrovascular diseases.

For citation: Zakharov V.V., Gromova D.O., Edilgireeva L.A., Sadullayeva T.A. Cognitive and asthenic disorders after COVID-19. RMJ. 2022;4:15–19.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение когнитивных функций является одним из наиболее распространенных неврологических симптомов. Каждый человек хотя бы несколько раз в жизни испытывал стойкое и/или значительное недомогание состоянием своей памяти, внимания или умственной работоспособности. В этом плане когнитивные расстройства можно сравнить с головной болью или головокружением, которые также хотя бы несколько раз в жизни испытывает каждый человек. Когнитивные нарушения (КН) могут присутствовать в любом возрасте, но стойкие и клинически значимые рас-

стройства высших мозговых функций достоверно чаще отмечаются у лиц старше 50 лет. По данным исследования «ПРОМЕТЕЙ» [1], которое проводилось в 2004–2005 гг. в России, 87% лиц старше 65 лет, которые пришли на амбулаторный прием к неврологу по какой-либо причине, среди различных жалоб отмечали также снижение памяти или умственной работоспособности. Около 70% амбулаторных неврологических пациентов имели объективные КН по данным нейропсихологических тестов, а у 25% количество баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) составило 24 балла и ниже, что может свидетель-

ствовать о наличии выраженного нейрокognитивного расстройства (деменции).

Список причин КН обширен и насчитывает множество различных неврологических, соматических, психических и иных заболеваний или временных дисфункций. К этому списку следует добавить еще одну часто встречаемую причину — новую коронавирусную инфекцию. На сегодняшний день нет сомнений в том, что одним из наиболее распространенных, стойких и дезадаптирующих последствий инфицирования SARS-CoV-2 является снижение памяти и других когнитивных функций. При этом КН после перенесенного COVID-19 могут быть результатом декомпенсации существующего церебрального заболевания, например хронической ишемии мозга или болезни Альцгеймера, или совершенно новым симптомом у пациентов молодого и среднего возраста без какого-либо неврологического заболевания в анамнезе.

Клинические проявления неврологических нарушений после COVID-19

Особенностями клинической картины постковидных КН являются трудности концентрации внимания, повышенная утомляемость при умственной работе, ощущение «затуманенности» в голове. За последние месяцы лексикон российских неврологов обогатился термином «мозговой туман», который представляет собой буквальный перевод английского выражения "brain fog". «Мозговой туман» не позволяет пациенту сосредоточиться и продолжать эффективную умственную работу. Таким образом, он, по сути, является субъективным эквивалентом КН. С другой стороны, недостаточная концентрация внимания, ее частые колебания, которые приводят к быстрой утомляемости при умственной работе, паузам и остановкам текущей познавательной деятельности, могут быть совершенно справедливо классифицированы лечащими врачами как психическая астения. Астения (букв. «бессилие») представляет собой стойкие жалобы пациента на слабость, утомляемость, усталость, снижение работоспособности и др., которые не уменьшаются после достаточного отдыха. В случае, если усталость и утомляемость возникают в связи с физическими нагрузками, говорят о физической астении, в связи с умственными или эмоциональными нагрузками — о психической астении. После COVID-19, как правило, присутствуют оба вида астении. По данным эпидемиологических исследований [2, 3], астенические расстройства являются самыми распространенными среди последствий новой коронавирусной инфекции (см. таблицу).

Семиотика когнитивных и астенических расстройств после COVID-19

M. Taquet et al. [4] проанализировали международную медицинскую базу данных TriNetX, в которой содержится информация более чем о 81 млн человек, и изучили данные 236 379 пациентов в возрасте 10 лет и старше, переболевших COVID-19. Среди неврологических или психиатрических диагнозов, которые выставлялись пациентам в первые 6 мес. после перенесенного COVID-19, самыми распространенными оказались периферические невропатии (2,85%), острые нарушения мозгового кровообращения (2,66%), деменция (0,67%), миастения (0,45%), болезнь Паркинсона (0,11%) и энцефалит (0,1%). Согласно исследова-

Таблица. Встречаемость неврологических расстройств в постковидном периоде

Симптом	Частота, %
Утомляемость, астения	80
Когнитивные нарушения	45
Нарушения сна	30
Пограничные психические расстройства	26
Головная боль	20
Головокружение	19
Парестезии	17
Нарушение обоняния/вкуса	9
Лабильность артериального давления/частоты сердечных сокращений	7
Выпадение волос	6

ованиям [1, 5] КН легкой степени после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций встречаются в повседневной практике значительно чаще, чем нарушения тяжелой степени. Аналогичное соотношение ожидаемо и среди пациентов, переболевших COVID-19.

Британские нейропсихологи провели онлайн-тестирование [6] более 81 тыс. пациентов старше 16 лет (средний возраст составил 46,75 года). Среди этой выборки 12 689 пациентов перенесли COVID-19 с разной степенью тяжести дыхательной недостаточности. В ходе исследования анализировались данные специального опросника, включающего в себя вопросы по оценке влияния пандемии на различные сферы жизни; вопросы социодемографической составляющей и уровня доходов; наличие предполагаемого или подтвержденного COVID-19; персистирующие симптомы и их тяжесть; сведения о сопутствующих заболеваниях; наличие и степень тяжести дыхательных нарушений; оценку выраженности депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства, нарушений сна и общей слабости. Когнитивные функции (планирование, умозаключение, оперативная память, внимание и эмоциональный интеллект) оценивались по данным Теста оценки интеллекта жителей Великобритании (Great British Intelligence Test). Результаты, полученные после статистической обработки, подтвердили гипотезу о том, что COVID-19 имеет разностороннее негативное влияние на познавательные функции. Так, результаты выполнения нейропсихологических тестов переболевших пациентов достоверно отличались от возрастных нормативов по интегративным показателям и, особенно, в отношении памяти и внимания. При этом степень отклонения от нормы напрямую зависела от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции и объема медицинских пособий по лечению дыхательной недостаточности. Наиболее выраженное когнитивное снижение отмечалось у пациентов, которым потребовалось подключение к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

По данным S. Miners et al. [7], у пациентов молодого и среднего возраста (средний возраст 42,2 года), перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, в сравнении с контрольной группой (средний возраст 38,4 года) отмечались нарушения кратковременной памяти, выявлен-

ные с помощью специализированных шкал, чувствительных к додементным КН.

T. Lui et al. [8] провели дистанционную оценку когнитивных функций 1539 пациентов старше 60 лет через 6 мес. после заражения вирусом SARS-CoV-2. Были обследованы пациенты с умеренно тяжелым или тяжелым течением COVID-19, потребовавшим госпитализации. Выраженные КН сохранялись у 10,5% больных, а легкие — у 25,2% пациентов с тяжелой формой COVID-19. У пациентов с умеренно тяжелой формой COVID-19 данные показатели составили 0,7% и 4,8% соответственно. Распространенность КН различной степени тяжести после COVID-19 была достоверно большей по сравнению с подобранными по полу и уровню образования сверстниками без коронавирусной инфекции в анамнезе. Более высокий риск КН отмечался у пациентов пожилого возраста, при более тяжелом течении коронавирусной инфекции, в особенности у тех, кто в остром периоде находился на ИВЛ или получал кислородную поддержку. Предикторами когнитивного ухудшения в постковидном периоде были также сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких и делирий в острой фазе коронавирусной инфекции.

Новая коронавирусная инфекция вызывает ухудшение в различных когнитивных сферах. По данным A. Jaywant et al. [9], наиболее часто страдают гибкость мышления, темп познавательной деятельности и непосредственное воспроизведение слов, в то время как случаи трудного отсроченного воспроизведения и узнавания слов относительно редки. В 2021 г. M. Mazza et al. [10] на основании результатов обследования 226 пациентов после коронавирусной пневмонии показали, что самым частым когнитивным симптомом в постковидном периоде является недостаточность управляющей функции (планирование и контроль).

Некоторые авторы [9, 11] сообщают о наличии достоверной связи между КН и некоторыми другими неврологическими осложнениями COVID-19. Так, M. Almeria et al. [11] приводят данные, что пациенты с головной болью, дисгевзией и аносмией после COVID-19 характеризуются достоверно более низкими показателями оперативной памяти, чем пациенты без данных симптомов. Головная боль также была достоверно связана со степенью недостаточности управляющей функции и интегративным показателем интеллекта.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Обсуждается несколько вероятных механизмов патогенного влияния COVID-19 на центральную и периферическую нервную систему.

ПРЯМОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ НЕЙРОНОВ И ГЛИОЦИТОВ

Инфицирование клетки хозяина происходит посредством связывания спайк-протеина вируса и рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Данный тип рецепторов широко представлен в ЦНС и присутствует как на мембране, так и в цитоплазме нейронов и глиоцитов, в коре и подкорковых серых узлах, клетках гипоталамуса и гипофиза [12, 13]. В связи с этим можно прогнозировать развитие у части пациентов с COVID-19 вирусного энцефалита. Однако к настоящему времени в доступной литературе встречаются лишь единичные описания случаев доказанного коронавирусного энцефалита

[14]. Так, L. Zhou et al. [15] опубликовали клиническое наблюдение пациента 56 лет с клиникой энцефалита на фоне подтвержденного диагноза COVID-19, у которого из цереброспинальной жидкости был выделен SARS-CoV-2.

Обсуждаются два возможных пути проникновения SARS-CoV-2 в головной мозг:

- гематоэнцефалический путь — из кровеносного русла через гематоэнцефалический барьер вместе с иммунокомпетентными клетками;
- нейрональный путь — через слизистую носа и обонятельные нервные волокна [12, 16].

«ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»

Головной мозг может быть мишенью так называемого «цитокинового шторма», который сегодня рассматривается в качестве ведущей причины многих угрожающих жизни осложнений COVID-19. Было показано [12], что у пациентов в острой фазе COVID-19 наблюдается повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и выход иммунокомпетентных клеток из кровеносного русла в паренхиму головного мозга, а также активация местной воспалительной микроглиальной реакции в белом веществе. Важную роль в повреждении нервной ткани играют воспалительные изменения в астроцитах. Как известно, астроциты выполняют ряд важнейших функций церебральной деятельности: участвуют в синаптогенезе, контролируют метаболизм нейротрансмиттеров, поддерживают активность нейроваскулярных единиц и лимфатической системы. Индуцированные COVID-19 патологические астроглиальные реакции могут способствовать появлению различных нейропсихических симптомов, манифестации или утяжелению симптомов нейродегенеративных заболеваний [12, 17].

Наиболее тяжелым вариантом иммуноопосредованного поражения головного мозга у пациентов с синдромом «цитокинового шторма» является острая некротическая энцефалопатия [14, 18]. Ее описания при COVID-19 немногочисленны, но встречаются в литературе. Так, в марте 2020 г. N. Poyiadji et al. [19] описали случай острой некротизирующей энцефалопатии у пациентки 58 лет с подтвержденным COVID-19. Менее тяжелые дизимунные расстройства, вероятно, встречаются значительно чаще и играют важную патогенетическую роль в развитии КН после COVID-19. В частности, по данным M. Mazza et al. [10], выраженность нарушений внимания, управляющей функции и памяти в постковидном периоде достоверно коррелирует с уровнем воспалительных маркеров в начале болезни.

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ГИПОМЕТАБОЛИЗМ

J.A. Hosp et al. [20] в исследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявили, что COVID-19 приводит к снижению метаболизма глюкозы в лобных и теменных долях головного мозга. Выполняли ПЭТ после 2 отрицательных результатов ПЦР-теста и 2 дней без респираторных симптомов, т. е. после клинического выздоровления. Авторы предполагают, что в основе церебрального гипометаболизма также лежат патологические дизимунные реакции. Об этом свидетельствует сочетание изменений метаболизма с активацией микроглии в белом веществе, что было выявлено при патоморфологическом исследовании головного мозга у одного из пациентов. Авторы выявили достоверную связь церебральной дисфункции и когнитивного сни-

жения: выраженность гипометаболизма коры головного мозга достоверно коррелировала с результатами нейропсихологических тестов. Примечательно, что при обычной МРТ у обследованных пациентов не выявлялось каких-либо патологических отклонений, за исключением церебрального инфаркта в 1 случае.

Гипоксия

При тяжелом течении COVID-19 у пациентов с дыхательной недостаточностью важным механизмом церебрального повреждения является острая или подострая гипоксия головного мозга [11]. Известно, что нейроны головного мозга очень чувствительны к гипоксии, при этом кора и подкорковые серые узлы страдают раньше и в значительно большей степени, чем белое вещество. Острое повреждение мозга при критической гипоксемии называется острой ишемически-гипоксической энцефалопатией и характеризуется тяжелыми и необратимыми КН и другими неврологическими нарушениями. Считается, что при отсутствии нарушений сознания (без гипоксической комы) ишемически-гипоксическая энцефалопатия имеет благоприятный прогноз. Однако восстановление нормального функционирования нейронов может занять значительное время (иногда до нескольких месяцев), особенно у пациентов с остаточными дыхательными расстройствами [21, 22]. Поэтому наличие астенических расстройств и КН в постковидном периоде у пациентов с дыхательными расстройствами является закономерным.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Как уже отмечалось выше, новая коронавирусная инфекция значительно увеличивает риск ишемических церебральных событий. В литературе представлены многочисленные свидетельства [23–26] прямой инвазии коронавирусом эндотелиоцитов сосудов легких и других органов и тканей. Повреждение эндотелия ведет, в свою очередь, к появлению множественных очагов локальной адгезии тромбоцитов и распространенным микро- и макротромбозам, с вовлечением в том числе церебральных артерий [12, 23]. Очень частой лабораторной находкой у пациентов с COVID-19 является повышение уровня D-димера и фибриногена, что свидетельствует о текущем процессе тромбообразования [24–26]. Имеется также сообщение [25] о повышенной частоте встречаемости антител к волчаночному антикоагулянту и кардиолипину, что указывает на развитие вторичного антифосфолипидного синдрома у части пациентов. В исследовании K.W. Miskowiak et al. [27] получена достоверная корреляция между показателями отсроченной памяти, темпом познавательной деятельности и уровнем D-димера в острой фазе, что является косвенным подтверждением роли сосудистых событий в снижении когнитивных функций после перенесенного COVID-19.

Обычно острые нарушения мозгового кровообращения на фоне COVID-19 развиваются у пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, стенозы сонных артерий и др. Однако в доступной литературе имеется немало описаний развития инсульта у пациентов молодого и среднего возраста с нетяжелым течением новой коронавирусной инфекции и при отсутствии значимой сердечно-сосудистой патологии [27, 28].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19

Из-за небольшого периода времени с начала пандемии пока не существует основанного на доказательствах подхода к лечению постковидных когнитивных и астенических нарушений. В повседневной практике клиницисты руководствуются традиционным для отечественной неврологической практики алгоритмом — при субъективных нарушениях легких и умеренных когнитивных и астенических нарушениях назначаются вазотропные и нейрометаболические препараты. Выраженные нейрокогнитивные расстройства являются показанием для назначения мемантина и/или ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Ацетилхолинэргические препараты следует использовать, в первую очередь, у пациентов с признаками нейродегенеративного процесса — болезни Альцгеймера или болезни диффузных телец Леви, клинические проявления которых могут значительно усугубляться после перенесенной новой коронавирусной инфекции. При сочетании КН с астеническими нарушениями приоритетны нейрометаболические препараты с антиастеническими свойствами (пентоксифиллин, фонтурце-там, пирацетам и др.) [12].

Большое значение для профилактики постковидного неврологического синдрома имеет правильное ведение пациентов в остром периоде новой коронавирусной инфекции. С учетом несомненной роли коронавирусного эндотелиита активно изучаются потенциальные возможности лекарственных средств, которые используются для профилактики тромботических событий. При осложненном течении коронавирусной инфекции и/или у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в остром периоде нередко назначаются пероральные антикоагулянты [7, 8]. Представляет практический интерес также изучение влияния антиагрегантной терапии на течение и последствия COVID-19. Этот вопрос закономерно возникает в связи с тем, что многие пациенты пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, заболевшие COVID-19, получают антиагрегантную терапию для профилактики ишемических событий еще с докоронавирусного периода.

Большое число авторов [29–33] анализировали, как подобная терапия влияет на течение основного инфекционного заболевания и риск его тромботических осложнений. Так, J. Chow et al. [29] провели ретроспективную оценку эффективности антиагрегантной терапии у 412 госпитальных пациентов с COVID-19, из которых 314 пациентов получали ацетилсалициловую кислоту (АСК). Использование АСК было достоверно связано со снижением частоты ИВЛ и уменьшением внутрибольничной летальности. О снижении 30-дневной госпитальной летальности и/или потребности в ИВЛ у пациентов с COVID-19 на фоне применения АСК сообщают также A. Sisinni et al. [30] на основании наблюдения за 984 пациентами, из которых 253 получали антиагрегантную терапию.

Результаты одного из наиболее крупных исследований эффективности антиагрегантной терапии при COVID-19 были представлены T.F. Osborne et al. [31]. Были проанализированы данные более 26 тыс. пожилых пациентов, из них более 6 тыс. применяли АСК. Все пациенты получали антиагрегантные препараты до заболевания COVID-19 в качестве вторичной профилактики ишемических событий. Было показано, что применение антиагрегантной терапии ассоциировано с достоверным уменьшением 2-недельной и месяч-

ной летальности у пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также о достоверном снижении госпитальной летальности на фоне проводимой антиагрегантной терапии сообщили M.L. Meizlish et al. [32] и A.M. Haji et al. [33]. По данным многофакторного регрессионного анализа, использование АСК снижает относительный риск смерти от всех причин у госпитализированных пациентов с COVID-19 тяжелого течения на 25% [32].

В отдельных работах [34, 35] сравнивали эффективность антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. В исследовании H.W. Abdelwahab et al. [34] сопоставлялась частота возникновения тромботических осложнений на фоне приема АСК и при лечении эноксапарином. Риск тромбозомболических осложнений достоверно снижался в обеих терапевтических группах, в несколько большей степени — в группе эноксапарина. Кроме того, сочетанное назначение АСК и эноксапарина приводило к снижению потребности в ИВЛ.

Следует отметить, что не все исследования говорят о положительном влиянии антиагрегантной терапии при COVID-19 [36, 37]. В частности, не было показано преимуществ АСК в малых дозах в проспективном исследовании ACTIV-4B [38]. В этой работе все пациенты с COVID-19 были рандомизированы в 4 группы: 1-я получала АСК, 2-я — антикоагулянт в профилактической дозе, 3-я — антикоагулянт в терапевтической дозе и 4-я — плацебо. Преимуществ какого-либо вида активной терапии перед плацебо показано не было. Однако в данное наблюдение включались стабильные амбулаторные пациенты с нетяжелым течением COVID-19, поэтому риск тромботических осложнений, дыхательной недостаточности или смерти изначально был небольшим.

Данных о влиянии антиагрегантной терапии на течение новой коронавирусной инфекции пока недостаточно для какого-либо обоснованного вывода. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса с использованием двойного слепого метода. Следует отметить, что самый часто назначаемый антиагрегантный препарат — АСК обладает также противовоспалительным эффектом и воздействует на цитокиновый каскад, связанный с репликацией вируса [39]. Поэтому использование данного препарата у пациентов с COVID-19 перспективно не только в плане профилактики тромботических осложнений, но и, возможно, в плане модификации течения основного инфекционного процесса.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 38 лет, по профессии юрист, в настоящее время получает второе высшее образование, учится на психологическом факультете. Обратилась с жалобами на повышенную утомляемость, трудности концентрации внимания, «туман в голове», забывчивость, избыточную сонливость. Указанные симптомы доставляют существенный дискомфорт в повседневной жизни и привели к значительному снижению академической успеваемости.

Пациентка 9 мес. назад переболела COVID-19 в легкой форме: отмечались катаральные явления при нормальной температуре тела, выраженная апатия, астения, психомоторная заторможенность и сонливость. Через 2 нед. после начала заболевания пациентка была выписана к труду после получения повторного отрицательного результата ПЦР-теста. Однако апатия, утомляемость и сонливость сохранялись вплоть до дня консультации.

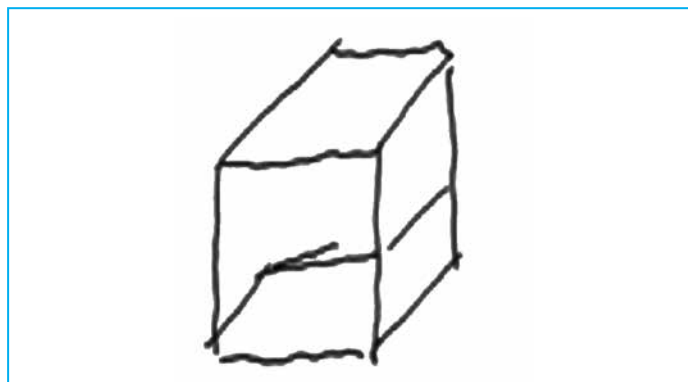


Рисунок. Тест пациентки: задание нарисовать кубик

При осмотре: очаговой неврологической симптоматики нет. MMSE — 25 баллов (норма — 28–30 баллов). Познавательная деятельность протекает в значительно замедленном темпе, пробу Шульте выполняет за 56 с (норма — не более 25–30 с). Запоминание 3 слов, 3 попытки: 2–1–3. Ошибки в серийном счете. Конструктивная диспраксия (см. рисунок).

MPT головного мозга — без патологических отклонений.

Таким образом, пациентка молодого возраста, не страдающая каким-либо заболеванием головного мозга, переболела COVID-19 в легкой форме. После этого в течение 9 мес. у нее сохраняются выраженные астенические расстройства и умеренные КН, которые существенно снижают качество жизни, препятствуют продолжению обучения. Важно подчеркнуть, что до заболевания COVID-19 пациентка не предъявляла каких-либо жалоб на изменение когнитивных функций, вела активный образ жизни. Астенические и когнитивные нарушения у пациентки фиксируются на фоне нормальной картины MPT головного мозга, что характерно для неврологического постковидного синдрома.

Заключение

Таким образом, COVID-19 вызывает ухудшение в различных когнитивных сферах не только у пациентов пожилого возраста, но и у молодых. В настоящее время выявлено несколько вероятных механизмов патогенного влияния новой коронавирусной инфекции на центральную и периферическую нервную систему. Для профилактики и лечения неврологических нарушений, ассоциированных с COVID-19, отечественными специалистами применяются вазотропные и нейрометаболические препараты (легкие и умеренные КН), мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы (тяжелые КН). Особого внимания заслуживает назначение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Не вызывает сомнений необходимость продолжать ранее назначенную по показаниям антиагрегантную терапию в случае инфицирования SARS-CoV-2. Использование АСК у пациентов с COVID-19 перспективно не только в плане профилактики тромботических осложнений, но и, возможно, в плане модификации течения основного инфекционного процесса. Необходимы дальнейшие исследования медикаментозной терапии КН, ассоциированных с COVID-19, с использованием двойного слепого метода.

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

Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 у пациентов с поясничной болью — фокус на безопасность

Профессор П.Р. Камчатнов¹, к.м.н. С.Б. Ханмурзаева², профессор А.В. Чугунов¹, Н.Б. Ханмурзаева², Э.С. Агабекова³

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

³ГБУ РД «ГКБ», Махачкала

РЕЗЮМЕ

Поясничная боль (ПБ) является широко распространенным скелетно-мышечным болевым синдромом, который приводит к снижению качества жизни больных и значительным материальным затратам на лечение. В качестве одной из важных причин развития ПБ может рассматриваться остеоартрит (ОА) дугоотростчатых (фасеточных) суставов позвоночника. Разнообразие патогенетических механизмов и клинических проявлений ПБ нередко затрудняет выбор лекарственного препарата. В статье анализируются сведения о возможности применения селективного ингибитора циклооксигеназы 2-го типа эторикоксиба для лечения пациентов с ПБ. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности его применения у больных с ПБ. Возможность применения данного препарата у пациентов, требующих проведения лечения определенной длительности, в частности, при ПБ, развившейся на фоне ОА дугоотростчатых суставов, представляется исключительно важной, так как необходимо не только купирование острого болевого синдрома, но и подавление воспалительного процесса. В ряде случаев при ОА требуется проведение пролонгированного курса лечения, поскольку чрезмерно короткий курс лечения может не обеспечить достаточного противовоспалительного эффекта и стать одной из причин раннего наступления последующего обострения.

Ключевые слова: поясничная боль, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы, эторикоксиб, переносимость.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В. и др. Применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 у пациентов с поясничной болью — фокус на безопасность. РМЖ. 2022;4:20–25.

ABSTRACT

Selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with low back pain: focus on safety

P.R. Kamchatnov¹, S.B. Khanmurzayeva², A.V. Chugunov¹, N.B. Khanmurzayeva², E.S. Agabekova³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Dagestan State Medical University, Makhachkala

³City Clinical Hospital, Makhachkala

Low back pain (LBP) is a widespread musculoskeletal pain syndrome associated with a decrease in the life quality of patients and significant treatment expenses. Osteoarthritis (OA) of the lumbar facet joints can be considered as one of the important causes of LBP development. Commonly, a variety of pathogenetic mechanisms and clinical manifestations of LBP complicate the drug selection. The article analyzes information concerning the possibility of using a selective cyclooxygenase type 2 (sCOX-2) inhibitor, etoricoxib, for the treatment of patients with LBP. The article also presents the randomized clinical trial results concerning the efficacy and safety of its use in patients with LBP. The possibility of using this drug in patients (requiring a certain treatment duration, in particular, in LBP, which has developed in the setting of the facet joint OA) is extremely important, since it is necessary not only to relieve acute pain syndrome but also to inhibit the inflammatory process. In some cases, long-term treatment is required in OA, since an excessively short treatment course may not provide sufficient anti-inflammatory effect, representing one of the reasons for the early onset of subsequent exacerbation.

Keywords: low back pain, osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase inhibitors, etoricoxib, tolerability.

For citation: Kamchatnov P.R., Khanmurzayeva S.B., Chugunov A.V. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with low back pain: focus on safety. RMJ. 2022;4:20–25.

ВВЕДЕНИЕ

Поясничная боль (ПБ) — исключительно широко распространенный скелетно-мышечный болевой синдром. Уточнение механизмов его формирования, внедрение в последние десятилетия в клиническую практику четких клинических рекомендаций, посвященных вопросам лечения, реабилитации и предупреждения данного состояния, не привели к существенному уменьшению числа пациентов и сокращению заболеваемости. Напротив, имеет место уве-

личение числа больных и прирост показателя бремени заболевания, преимущественно среди лиц в возрастных группах 10–24 и 50–74 лет [1]. Несомненно, ПБ не относится к числу жизнеугрожающих состояний, несмотря на склонность к рецидивированию, она нечасто приобретает хроническую форму и редко связана со стойкой инвалидизацией. У большинства больных острая ПБ купируется на протяжении 2 нед. и лишь у 7–8% персистирует более длительное время [2]. Вместе с тем повышение уровня распростра-

ненности и заболеваемости с возрастом, увеличение с течением времени количества и длительности обострений, частое развитие мультифокальных болевых синдромов, осложнения проводимой лекарственной терапии и некоторые другие факторы обуславливают медицинские, социальные и экономические последствия ПБ [3].

В качестве одной из важных причин развития ПБ может рассматриваться остеоартрит (ОА) дугоотростчатых (фасеточных) суставов позвоночника [4]. Нередко именно локальный воспалительный процесс лежит в основе последующих дегенеративных изменений суставно-связочного аппарата, которые способны явиться основой формирования болевого синдрома. Несмотря на то, что далеко не всегда имеется связь структурных изменений позвоночника, выявляемых, в частности, методами визуализации, и характером и интенсивностью болевого синдрома, ОА часто имеет причинно-следственную связь с последующим формированием клинического синдрома ПБ. Воспалительный процесс сопровождается разрушением коллагена II типа, процессами неангиогенеза, арборизацией отростков сенсорных нейронов, представляющей морфологическую основу формирования и поддержания болевого синдрома [5]. Последующая оссификация суставных поверхностей, изменение структуры субхондральной кости, межпозвонковых связок, формирование остеофитов приводят к нарушению биомеханики позвоночника [6, 7]. Наличие воспалительного процесса и степень его выраженности могут являться основанием для принятия решения о целесообразности начала и выборе длительности противовоспалительной терапии у пациентов с ПБ.

Современные подходы к лечению пациентов с ПБ

Лечение пациентов с ПБ включает широкий спектр немедикаментозных методов: физиотерапию, рефлексотерапию, лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию [8]. Важными условиями являются включение пациента в лечебный процесс, обеспечение достаточного уровня физической активности, положительного воздействия на эмоциональное состояние, повышение показателей качества жизни. Положительный эффект регулярных дозированных физических нагрузок как важного фактора лечебного процесса у пациентов с ПБ не вызывает сомнения. Результаты ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали эффективность оптимального уровня физической активности, позволяющего снизить потребление лекарственных препаратов, сократить сроки лечения [9]. Интерес вызывает применение обучающих программ для пациентов с ПБ, которые уже показали свою несомненную эффективность. Целесообразность применения такого подхода наряду с другими способами лечения показана в результате серии исследований, хотя результаты некоторых работ оказались не столь обнадеживающими [10, 11]. Обоснованной является точка зрения о возможности внедрения в повседневную практику мультидисциплинарных терапевтических и обучающих программ лечения пациентов с ПБ с учетом особенностей заболевания.

Основу медикаментозного лечения пациентов с ПБ составляют НПВП. Четкие критерии прогнозирования клинической эффективности терапии пока отсутствуют, выбор конкретного препарата осуществляется, как правило, эм-

пирически. Очевидно, дальнейшие исследования обеспечат выявление биомаркеров, позволяющих более аргументированно назначать НПВП с учетом потребности преимущественно в противовоспалительном или противовоспалительном эффекте. Также отсутствуют убедительные сведения об относительных преимуществах тех или иных НПВП в отношении степени выраженности и темпов наступления клинического эффекта, отсутствуют данные о влиянии различных способов лечения на отдаленный прогноз заболевания и характер его течения [13, 14].

Наиболее широко применяются ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов. Особенности профиля их переносимости и безопасности, характера лекарственных взаимодействий требуют учета факторов риска развития осложнений, выбора препаратов, предоставляющих возможность длительного и безопасного лечения. Этим требованиям в значительной степени соответствуют селективные ингибиторы ЦОГ-2. В частности, при лечении пациентов с ПБ возможно применение селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиб.

Результаты доклинических исследований эторикоксиба

Фармакологические свойства эторикоксиба достаточно подробно изучены, установлено, что его отличительной особенностью является высокая селективность по отношению к ЦОГ-2, превышающая таковую у многих других селективных ингибиторов ЦОГ-2. Отличительной его чертой является способность подавлять активность ЦОГ-3 (рассматривается как вариант/изоформа ЦОГ-2), обнаруженная во многих тканях организма человека, в частности в коре больших полушарий мозга [15]. Высказывается предположение о том, что некоторые эффекты эторикоксиба, в частности мощное обезболивающее действие, могут быть обусловлены именно подавлением активности ЦОГ-3. Считается, что ингибирование ЦОГ-3 может не только отвечать за уменьшение интенсивности болевого синдрома, но и служить объяснением возможной эффективности некоторых НПВП в отношении предупреждения ряда заболеваний центральной нервной системы [16].

Помимо хорошо изученной способности угнетения активности ЦОГ-2 эторикоксиб обладает целым рядом важных эффектов, вызывающих значительный интерес в отношении возможности и целесообразности его применения для лечения пациентов с ОА различной локализации, в том числе с ПБ. В ходе одного из доклинических исследований у крыс линии Вистар вызывали ОА путем пересечения передней крестообразной связки правого коленного сустава [17]. Животные основной группы получали перорально эторикоксиб в дозе 6,7 или 33,3 мг/кг 3 р/нед. в течение 12 нед. подряд, начиная с 8-й недели после операции (в группе сравнения — плацебо). Анализировали болевое поведение и уменьшение просвета коленного сустава вследствие развития ОА, также проводили гистопатологические исследования хряща и иммуногистохимический анализ для оценки влияния эторикоксиба на экспрессию трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β , TGF- β) и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) в хондроцитах суставного хряща. У крыс, получавших эторикоксиб, наблюдалась значительно более низкая степень дегенерации хряща,

чем у крыс, получавших плацебо. Также у животных основной группы значительно уменьшалось болевое поведение. Кроме того, применение эторикоксиба угнетало экспрессию NGF, но повышало экспрессию TGF- β в хряще пораженного сустава. Указанные изменения свидетельствуют о том, что эторикоксиб способен замедлять развитие экспериментального ОА, уменьшая выраженность его клинических проявлений (болевой синдром), и модулирует метаболизм хондроцитов.

Не менее интересными представляются результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших способность эторикоксиба не только купировать болевой синдром за счет подавления процессов воспаления, но и изменять течение ОА вследствие воздействия на субхондральную костную ткань. В ходе одного из таких исследований у мышей линии C57BL/6 индуцировали ОА при помощи дестабилизации медиального мениска [18]. Через 2 дня после операции мышам парентерально вводили эторикоксиб в различных концентрациях. Через 4 нед. проводимого лечения оценивали его результаты, включая проведение микрокомпьютерной томографии, гистологическое исследование, сканирующую электронную микроскопию. Оказалось, что применение эторикоксиба замедляет образование остеофитов в субхондральной кости, хотя положительная динамика сопровождалась уменьшением объемной фракции кости, снижением показателя толщины трабекул, в субхондральной кости несколько чаще наблюдались микротрещины. Интересно, что, в отличие от значимого воздействия на состояние костной ткани, в ходе рассматриваемого эксперимента эторикоксиб не оказывал значительного воздействия на состояние суставного хряща. По мнению авторов, несмотря на то, что применение эторикоксиба у мышей с ранним экспериментальным ОА изменяет микроструктуру и биомеханические свойства субхондральной кости, способствует утрате ее объема, положительный эффект его назначения заключается в замедлении образования остеофитов в субхондральной кости. Отсутствие хондропротективного эффекта в данном исследовании, по мнению авторов, может быть обусловлено относительно коротким курсом лечения, недостаточным для предупреждения утраты хрящевой ткани. Полученные результаты могут служить основанием для проведения дальнейших исследований.

Также показано, что противовоспалительное и болеутоляющее действие эторикоксиба, в основном обусловленное его способностью ингибировать ЦОГ, связано с уменьшением синтеза простагландина E2 (PGE2), который является ключевым медиатором боли и воспалительных реакций [19]. Помимо его участия в реализации болевых ощущений и воспалительных реакций, недавние исследования показали роль PGE2 в костном метаболизме [20]. Оказываемое им стимулирующее или тормозное воздействие на метаболизм костной ткани зависит от отношений структура/активность и вовлеченных в процесс сигнальных молекулярных путей [21]. Так, PGE2, секретируемый остеобластами, способен активировать рецепторы 4-го типа PGE2 в чувствительных нервах, участвующих в регуляции образования костной ткани за счет ингибирования симпатической активности через центральную нервную систему [22]. Соответственно, эти данные увеличивают возможности применения препарата и позволяют объяснить целесообразность его назначения пациентам с ОА и болевым синдромом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭТОРИКОКСИБА

Дальнейшие исследования были посвящены поиску объяснения клинических эффектов эторикоксиба, в частности уточнению путей развития противовоспалительного эффекта. Так, было изучено влияние эторикоксиба на уровень экспрессии микроРНК-214 и содержание маркеров воспаления в сыворотке крови пациентов с ОА коленных суставов [23]. В исследование были включены 96 пациентов, одна половина из которых получала целекоксиб, другая половина — эторикоксиб. Помимо биохимических исследований, оценивалась частота осложнений (деформации суставов, глубокие инфекции и сильная боль) через 6 мес. лечения. Оказалось, что группа больных, получавших эторикоксиб, характеризовалась более высокими значениями показателя общей эффективности по сравнению с группой целекоксиба (93,75% и 72,92% соответственно, $p < 0,05$). Исходный уровень экспрессии микроРНК-214 в сыворотке в двух группах был сопоставим ($p > 0,05$). После лечения он значительно снизился в обеих группах, однако более выраженная динамика имела место у пациентов, получавших эторикоксиб ($p < 0,05$). Аналогичным образом концентрация в крови интерлейкина (ИЛ) 1 β , фактора некроза опухоли α и высокочувствительного С-реактивного белка до начала лечения статистически не различалась в двух группах ($p > 0,05$). После лечения значения указанных показателей в обеих группах существенно уменьшились, причем снижение в группе, получавшей эторикоксиб, оказалось достоверно большим ($p < 0,05$). До лечения содержание в периферической крови CD3⁺, CD8⁺ и CD3⁺ Т-лимфоцитов было практически идентичным в обеих группах ($p > 0,05$). После лечения их содержание увеличилось в обеих группах больных, при этом в большей степени — у пациентов, получавших эторикоксиб ($p < 0,05$). Изменения воспалительного статуса сопровождались положительной динамикой клинического статуса. На фоне приема эторикоксиба наблюдалась меньшая частота осложнений по сравнению с таковой в группе сравнения ($p < 0,05$). Полученные сведения расширяют представление о фармакологических эффектах эторикоксиба, позволяя обсуждать его новые фармакологические мишени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОРИКОКСИБА У ПАЦИЕНТОВ С ПБ

Разнообразные фармакологические эффекты эторикоксиба обусловили изучение возможности его применения у пациентов с различными суставно-мышечными заболеваниями, в том числе у больных с ПБ. В результате одного из первых плацебо-контролируемых РКИ (319 больных с хронической ПБ, на протяжении 12 нед. получавших плацебо ($n=109$), 60 мг/сут или 90 мг/сут эторикоксиба ($n=103$ и $n=107$ соответственно)) было установлено его мощное противоболевое действие, которое проявлялось вне зависимости от суточной дозы, отмечалось с 1-й недели лечения и достигало максимума на 4-й неделе [24]. Выраженность противоболевого действия сохранялась на протяжении всего курса терапии (12 нед.). В другом проведенном в то же время РКИ (325 пациентов с хронической ПБ на протяжении 12 нед. получали 60 мг/сут или 90 мг/сут эторикоксиба или плацебо) также было показано раннее начало противоболевого эффекта, наблюдавшееся к окончанию 1-й недели лечения, и его стабильный уровень на протяжении всех 12 нед. терапии [25].

В последующем было проведено РКИ, посвященное сравнению клинической эффективности эторикоксиба (60 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут), которые назначались на протяжении 4 нед. большим с хронической ПБ [26]. Применение эторикоксиба достоверно чаще приводило к полному купированию болевого синдрома, что позволило констатировать его значительное преимущество по сравнению с диклофенаком. Частота и характер развития нежелательных явлений на фоне лечения оказались идентичными (35% и 39% соответственно), также не отличалось число больных, прекративших лечение вследствие их развития (7% и 5% соответственно). Итоги данного РКИ в очередной раз подтвердили преимущество эторикоксиба по сравнению как с плацебо, так и с неселективным ингибитором ЦОГ, что сопровождалось хорошей переносимостью лечения.

Несмотря на однозначно положительные итоги серии проведенных в последующее десятилетие РКИ, клинические эффекты препарата по-прежнему вызывают интерес, что послужило основанием для проведения дальнейших исследований. Так, несколько позже были опубликованы результаты еще одного открытого проспективного обсервационного РКИ, в ходе которого оценивалась эффективность эторикоксиба у пациентов с ПБ [27]. В соответствии с дизайном исследования 50 больных с ПБ, которая персистировала не менее 6 мес., на протяжении 1 нед. получали эторикоксиб (1 мг/кг массы тела 2 р/сут) или ацеклофенак (2 мг/кг массы тела 2 р/сут). За период наблюдения между группами отсутствовали значимые отличия интенсивности болевого синдрома и расширения функциональных возможностей, однако применение эторикоксиба имело более благоприятное соотношение стоимость/эффективность. Данное исследование оказалось первым, посвященным оценке не только клинической (противоболевой) эффективности препарата, но и фармакоэкономических характеристик его применения.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОРИКОКСИБА

В настоящее время при лечении пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами, в том числе с ПБ, помимо эффективности проведенной терапии исключительное внимание уделяется безопасности лечения. Имеющийся на сегодняшний день обширный опыт применения эторикоксиба, полученный как в ходе РКИ, так и в условиях реальной клинической практики, позволяет объективно оценить безопасность применения препарата у различных категорий пациентов. Данные, полученные при проведении первого метаанализа отчетов о законченных на тот момент сравнительных РКИ IIb/III фазы, посвященных оценке применения эторикоксиба (длительность лечения — не менее 4 нед., всего — около 6500 человек/лет), впервые были опубликованы в 2006 г. [28]. Задачей данной работы являлась оценка вероятности развития тромботических событий различной локализации при назначении эторикоксиба в дозе 50 мг/сут по поводу ОА различных суставов, анкилозирующего спондилита, ревматоидного артрита, хронической ПБ. Оказалось, что относительный риск (ОР) развития тромботических событий для эторикоксиба (n=2818) составил по сравнению с плацебо (n=1767) 1,11 (95% ДИ 0,32–3,81); для эторикоксиба (n=1266) по сравнению с диклофенаком и ибупрофеном (n=718) — 0,83 (95% ДИ 0,26–2,64), для эторикоксиба (n=1690) по сравнению с на-

ДОЛОКОКС®

Эторикоксиб



фасовка №10 и №30 – это необходимое и достаточное количество таблеток в 1 упаковке в случае назначения 10-ти или 30-ти дневного курса эторикоксиба

ДОЛОКОКС®

для терапии острой боли и для длительного лечения хронической боли²

1. Каратеев АЕ. Терапевтический потенциал эторикоксиба в клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(1):108–117. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-108-117 «Благоприятный профиль безопасности: лучше переносится в отношении ЖКТ, чем неселективные НПВП. Частота кардиоваскулярных катастроф не выше, чем при использовании неселективных НПВП (за искл. напроксена)».

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Долокок®, ЛП-006935 «Обеспечивает возможность длительной терапии болевого синдрома» – при хронической боли в нижней части спины до 12 недель приема в дозировке 60мг.

ООО «Др. Редди'с Лабора́торис»: 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.

Телефон: +7 495 783 29 01 www.drreddys.ru e-mail: inforus@drreddys.com

Информация для медицинских и фармацевтических работников

проксеном ($n=1497$) — 1,70 (95% ДИ 0,91–3,18). Результаты исследования продемонстрировали, что риск развития тромботических событий на фоне приема эторикоксиба полностью сопоставим с таковым при назначении других НПВП, в том числе при применении напроксена, представляющего собой один из наименее опасных в отношении риска сердечно-сосудистых событий препаратов. Результаты метаанализа позволили рассматривать лечение эторикоксибом как достаточно безопасное у пациентов с низким риском сердечно-сосудистых событий.

Дальнейшее изучение проблемы связи применения неселективных ингибиторов ЦОГ и риска развития сердечно-сосудистых, в частности тромботических, событий позволило коренным образом пересмотреть сложившееся в начале 2000-х годов мнение о присущей всем препаратам данной группы способности повышать риск тромбообразования в клинически значимом масштабе. Накопленный в этом плане клинический опыт был убедительно подтвержден результатами обладающего достаточной мощностью исследования PRECISION, в очередной раз показавшего, что по своей безопасности применение одного из типичных селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб) у больных с невысоким риском сердечно-сосудистых событий вполне сопоставимо с таким риском, присущим ибупрофену и напроксену, притом что эти препараты считаются наименее опасными для пациентов с отягощенным сосудистыми заболеваниями анамнезом [29].

Несмотря на то, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, в частности коксибы, убедительно доказали свою высокую безопасность в отношении риска поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, актуальным является проведение дальнейших исследований их безопасности. Эторикоксиб в этом отношении не является исключением. Так, были опубликованы результаты метаанализа 9 контролируемых РКИ, в которые были включены пациенты с ОА различной локализации, анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом, а также хронической ПБ, одной из целей которого была оценка риска гастроинтестинальных осложнений на фоне его применения [30]. Авторы показали, что в пересчете на 100 пациентов/лет число случаев необходимости назначения гастропротекторов *de novo* для эторикоксиба (60, 90 или 120 мг/сут) составило 9,1, тогда как для прочих НПВП (диклофенак — 150 мг/сут, напроксен — 1000 мг/сут) — 13,0 (ОР 0,75, 95% ДИ 0,64–0,89; $p<0,001$). Наиболее существенное статистически значимое преимущество эторикоксиба наблюдалось в течение первых 6 мес. лечения, когда было зарегистрировано основное число случаев необходимости назначения гастропротекторов, при этом применение эторикоксиба было ассоциировано с наименьшим количеством новых назначений. В последующем, при продолжении лечения более 6 мес. различие частоты случаев назначения гастропротекторов между пациентами, получавшими различные препараты, отсутствовало. Соответственно, количество случаев отказа от лечения вследствие гастроинтестинальных осложнений в расчете на 1000 пациентов/лет составило 1,5 для эторикоксиба и 2,7 — для прочих изучавшихся НПВП (ОР 0,60, 95% ДИ 0,41–0,87; $p=0,007$). Оказалось, что количество гастроинтестинальных осложнений практически не отличалось при приеме эторикоксиба или плацебо.

Последующие исследования подтвердили низкий риск развития гастроинтестинальных осложнений

у больных, страдающих ревматоидным артритом и ОА различной локализации (всего 12 496 пациентов, которые приняли участие в 9 РКИ), получавших эторикоксиб (30–60 мг/сут) на протяжении от 4 до 150 нед. [31]. При проведении данного исследования были использованы жесткие критерии включения больных в исследование, в частности, учитывались все случаи гастроинтестинальных осложнений, которые происходили на протяжении 28 сут от момента приема последней дозы эторикоксиба. Несмотря на это, повышение риска гастроинтестинальных осложнений при применении эторикоксиба не отличалось от такового при применении плацебо и оказалось значительно ниже, чем при назначении диклофенака (ОР 0,67, 95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,00001$) или напроксена (ОР 0,59, 95% ДИ 0,48–0,72; $p<0,00001$). Указанные взаимоотношения не зависели от длительности проводимого лечения.

Ключевым критерием другого масштабного метаанализа явилась оценка частоты случаев необходимости прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов [32]. Были проанализированы результаты 18 РКИ, продолжительность которых составила от 4 до 12 нед. ($n=10\ 143$) и 3 РКИ продолжительностью более 80 нед. ($n=34\ 695$), в ходе которых больные, страдающие ОА крупных суставов, хронической ПБ, ревматоидным артритом или анкилозирующим спондилитом, получали эторикоксиб (30–90 мг/сут) или другие НПВП (диклофенак 150 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут, целекоксиб 200–400 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут). Оказалось, что частота случаев прекращения лечения через 12 нед. от момента его начала не зависела от характера заболевания, его причиной в 3 раза чаще оказалась недостаточная эффективность, а не побочные эффекты. Досрочное прекращение лечения, обусловленное различными причинами, достоверно реже наблюдалось среди пациентов, получавших эторикоксиб. Кроме того, причинами прекращения приема эторикоксиба достоверно реже, чем других НПВП, оказались отсутствие эффективности, различные варианты побочных эффектов и клинически проявляющиеся / установленные только при лабораторном обследовании гастроинтестинальные осложнения.

Эторикоксиб и COVID-19

Исключительно широкое распространение COVID-19 на протяжении последнего времени наложило свой отпечаток на различные аспекты оказания медицинской помощи. Высокий риск тяжелого течения заболевания побуждает к поиску новых, достаточно безопасных и экономически доступных методов лечения. Противовоспалительное действие эторикоксиба, которое он оказывает как за счет угнетения активности ЦОГ-2, так и за счет своего влияния на синтез ряда провоспалительных цитокинов, привлекает внимание в качестве одного из направлений лечения пациентов с COVID-19. Рассматривается возможность применения эторикоксиба в сочетании с ингибиторами ИЛ-6 для снижения уровня ИЛ-6 с целью подавления «цитокинового шторма» у больных COVID-19 [33]. Авторы, планирующие данное исследование, исходят из возможности селективного угнетения ИЛ-6 при назначении эторикоксиба при относительно сохранном синтезе прочих цитокинов, что, вероятно, позволит ограничить применение ингибиторов ИЛ-6 и снизить итоговую стоимость лече-

ния. Также рассматривается возможность одновременного применения эторикоксиба и глюкокортикостероидов, учитывая мощное противовоспалительное действие препарата и низкий риск развития гастроинтестинальных осложнений. Подобный эффект может также достигаться при одновременном применении ингибиторов Janus-киназы и эторикоксиба, способном уменьшить образование ИЛ-6 и ограничить возможность дальнейшего распространения связанных с ним сигнальных путей [34].

На сегодняшний день уже получены результаты относительно небольшого по размеру ретроспективного исследования, в которое вошли 168 пациентов с пневмонией (COVID-19) в возрасте старше 50 лет, 22 (13,1%) из которых получали ингибиторы ЦОГ-2, в том числе эторикоксиб (средняя продолжительность лечения — 3 дня [3,0–4,25]), среди них — 44,6% женщин, 72,6% имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание. Меньшая доля пациентов, получавших ингибиторы ЦОГ-2, достигла первичной конечной точки (потребность в дополнительном использовании кислорода, госпитализация в отделение интенсивной терапии, необходимость проведения искусственной вентиляции легких, наступление летального исхода) — 4 (18,2%) против 57 (39,0%; $p=0,062$) [35]. Это различие оказалось менее выраженным после внесения поправки на исходную разницу в возрасте, половой принадлежности и выраженности сопутствующих заболеваний при использовании модели множественной логистической регрессии — значение скорректированного отношения шансов (сОШ) составило 0,45 (95% ДИ 0,14–1,46). Уровень ИЛ-6 снизился после лечения у 5 (83,3%) из 6 пациентов, получавших НПВП, по сравнению с 15 (53,6%) из 28 больных группы сравнения, причем абсолютное снижение уровня ИЛ-6 оказалось статистически более значимым ($p=0,025$). Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что применение НПВП, в частности селективных ингибиторов ЦОГ-2, у больных COVID-19 не было связано с увеличением количества неблагоприятных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве одной из важных причин развития ПБ может рассматриваться ОА дугоотростчатых (фасеточных) суставов позвоночника. При такой ПБ представляется исключительно важным не только купирование острого болевого синдрома, но и подавление воспалительного процесса. В ряде случаев пациентам может потребоваться длительное лечение. Наличие в арсенале клинициста эторикоксиба в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», 60 и 90 мг, позволяет выбрать оптимальную суточную дозу для пациента с учетом выраженности и характера болевого синдрома, сопутствующих соматических заболеваний, а также подобрать длительность курсовой терапии.

Литература

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10262):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Manfrè L., Van Goethem J. Low Back Pain. In: Hodler J., Kubik-Huch R.A., von Schulthess G.K., eds. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-38490-6_18.
3. Canizares M., Rampersaud Y., Badley E. Course of Back Pain in the Canadian Population: Trajectories, Predictors, and Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1660–1670. DOI: 10.1002/acr.23811.

4. Ita M., Zhang S., Holsgrove T. The Physiological Basis of Cervical Facet-Mediated Persistent Pain: Basic Science and Clinical Challenges. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(7):45061. DOI: 10.2519/jospt.2017.7255.
5. Goode A., Nelson A., Kraus V. et al. Biomarkers reflect differences in osteoarthritis phenotypes of the lumbar spine: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(10):1672–1679. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.007.
6. Ruediger T., Horbert V., Reuther A. et al. Thickness of the Stifle Joint Articular Cartilage in Different Large Animal Models of Cartilage Repair and Regeneration. 2021;13(2_suppl):438S–452S. DOI: 10.1177/1947603520976763.
7. Rampersaud Y.R., Nakamura A., Lewis S.J. Lumbar Spine Osteoarthritis. In: Kapoor M., Mahomed N.N., eds. *Osteoarthritis: Pathogenesis, Diagnosis, Available Treatments, Drug Safety, Regenerative and Precision Medicine*. Springer; 2015:61–88. DOI: 10.1007/978-3-319-19560-5_4.
8. Wong J., Côté P., Sutton D.A. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. DOI: 10.1002/ejp.931.
9. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389:736–747. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.
10. Wood L., Hendrick P.A. A systematic review and meta-analysis of pain neuroscience education for chronic low back pain: Short- and long-term outcomes of pain and disability. *Eur P Pain*. 2019;23(2):234–249. DOI: 10.1002/ejp.1314.
11. Davin S., Lapin B., Mijatovic D. et al. Comparative Effectiveness of an Interdisciplinary Pain Program for Chronic Low Back Pain, Compared to Physical Therapy Alone. *Spine*. 2019;44(24):1715–1722. DOI: 10.1097/BRS.00000000000003161.
12. Roelofs P., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. An updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(16):1766–1774. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31817e69d3.
13. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Acute non-specific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian society for the study of pain (ROIB). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4–11 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
14. Камчатнов П.П. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):28–33. [Kamchatnov P.P. Improving the efficiency and safety of treatment of patients with lumbar pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(10):28–33 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201611610128-33.
15. Warner T., Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790–804. DOI: 10.1096/fj.03-0645rev.
16. Chandrasekharan N., Dai H., Roos K. et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(21):13926–13931. DOI: 10.1073/pnas.162468699.
17. Wen Z.H., Lin Y., Chang Y.C. et al. The COX-2 inhibitor etoricoxib reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: The roles of TGF- β 1 and NGF expressions in chondrocytes. *Eur J Pain*. 2020;24(1):209–222. DOI: 10.1002/ejp.1478.
18. Liu B., Ji C., Shao Y. et al. Etoricoxib decreases subchondral bone mass and attenuates biomechanical properties at the early stage of osteoarthritis in a mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110144. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110144.
19. Cho H., Walker A., Williams J., Hasty K.A. Study of osteoarthritis treatment with anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids. *Biomed Res Int*. 2015;2015:595273. DOI: 10.1155/2015/595273.
20. Blackwell K.A., Raisz L.G., Pilbeam C.C. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(5):294–301.
21. Lisowska B., Kosson D., Domaracka K. Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: the role of prostaglandins in bone metabolism, *Drug Des. Devel. Ther*. 2018;12:1753–1758.
22. Chen H., Hu B., Lv X. et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):181–187.
23. He W., Wu Y., Liu Q. et al. Effect of Etoricoxib on miR-214 and inflammatory reaction in knee osteoarthritis patients. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9586–9592.
24. Birbara C., Puopolo A., Munoz D. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain*. 2003;4(6):307–315. DOI: 10.1016/S1526-5900(03)00633-3.
25. Pallay P., Seger W., Adler J. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257–266. DOI: 10.1080/03009740410005728.
26. Zerbini C., Ozturk Z., Grifka J. et al. Etoricoxib CLBP Study Group. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(12):2037–2049. DOI: 10.1185/030079905X75069.
27. Jagannathan H., Thota A., Kumar A. et al. A comparative study of aceclofenac versus etoricoxib in the management of acute low back pain in a tertiary care hospital. *J Drug Assess*. 2020;9(1):60–65. DOI: 10.1080/21556660.2020.1734008.

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

Доказательная эффективность и безопасность применения комбинации витаминов группы В (тиамина, пиридоксина и цианокобаламина) в сочетании с диклофенаком натрия для лечения острой боли в спине

Профессор А.П. Рачин^{1,2}, профессор М.Н. Шаров³, С.А. Рачин^{2,4}, Ю.С. Прокофьева⁵, профессор О.В. Филиппова⁶

¹ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

²Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии

³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

⁴ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ФГБНУ НЦН, Москва

⁶ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Боль в спине является распространенной проблемой. Для лечения боли в спине применяются нефармакологические и фармакологические методы, как правило, с использованием НПВП, однако в настоящее время не существует идеального метода лечения. В статье рассматриваются возможности использования адъювантных средств, которые могут уменьшить дозу НПВП или продолжительность лечения. Изучено обезболивающее действие тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в терапевтических дозах, в том числе в комбинации с НПВП. Рассмотрены результаты систематического обзора и метаанализа исследований эффективности применения диклофенака в комбинации с витаминами группы В по сравнению с диклофенаком в качестве монотерапии для лечения боли в нижней части спины. Показано, что наиболее значительным эффектом комбинированной терапии являлось сокращение продолжительности лечения и снижение интенсивности боли. Также представлены результаты фармакоэкономического анализа использования комбинированного анальгетика Нейродикловит по сравнению с имеющимися альтернативами. Анализ предлагаемых препаратов витаминов показывает, что попытка заменить Нейродикловит на комбинацию диклофенака с витаминами группы В приводит к проблемам с выбором препаратов, дозировок, не обеспечивая значимых экономических преимуществ. В свою очередь, изменение доз препаратов может сопровождаться изменением эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, диклофенак, боль в спине, комбинированный анальгетик, фармакоэкономический анализ.

Для цитирования: Рачин А.П., Шаров М.Н., Рачин С.А. и др. Доказательная эффективность и безопасность применения комбинации витаминов группы В (тиамина, пиридоксина и цианокобаламина) в сочетании с диклофенаком натрия для лечения острой боли в спине. РМЖ. 2022;4:26–32.

ABSTRACT

Evidence-based efficacy and safety of vitamin B complex (thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin) in combination with diclofenac sodium for the treatment of acute back pain

A.P. Rachin^{1,2}, M.N. Sharov³, S.A. Rachin^{2,4}, Yu.S. Prokofieva⁵, O.V. Filippova⁶

¹National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow

²National association of experts in comorbid neurology, Moscow

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

⁴I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

⁵Research Center of Neurology, Moscow

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Nowadays, back pain is considered a common problem, for the treatment of which non-pharmacological and pharmacological methods are used (with the inclusion of NSAIDs). However, at present, there is no ideal treatment method. The article discusses the possibilities of using adjuvant agents that can reduce the dose of NSAIDs or the treatment duration. The analgesic effect of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin in therapeutic doses, including in combination with NSAIDs, has been studied. The article also considers results of a systematic review and meta-analysis in the studies on the efficacy of diclofenac in combination with vitamin B versus diclofenac as monotherapy for the treatment of low back pain. It was shown that the most significant effect of combination therapy was a reduction in the treatment duration and a decrease in the pain intensity. The results of the pharmacoeconomical analysis concerning the use of the combined analgesic, Neurodiclovit, versus available alternatives are also presented. An analysis of vitamin drug offers shows that an attempt to replace Neurodiclovit with a combination of diclofenac with vitamin B leads to problems with the choice of drugs and

dosages, without providing significant economic benefits. In turn, a change in the doses of drugs may be accompanied by a change in the treatment efficacy and safety.

Keywords: *thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin, diclofenac, back pain, combined analgesic, pharmacoeconomical analysis.*

For citation: *Rachin A.P., Sharov M.N., Rachin S.A. et al. Evidence-based efficacy and safety of vitamin B complex (thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin) in combination with diclofenac sodium for the treatment of acute back pain. RMJ. 2022;4:26–32.*

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине является серьезной и широко распространенной проблемой общественного здравоохранения. По некоторым данным, распространенность ее среди взрослых составляет около 12%, в то время как распространенность в течение года — 38%, а в течение жизни — около 40% [1]. В связи с ростом числа сопутствующих факторов риска, таких как ожирение, курение, малоподвижный образ жизни и старение населения в целом, частота заболевания может значительно вырасти [2, 3]. В ходе опроса взрослых фермеров в Саскачеване 84% респондентов сообщили, что испытывали хотя бы один эпизод боли в спине в течение своей жизни [4]. В 2002 г. в ходе Национального опросного исследования здоровья в США было установлено, что 26,4% из 30 000 участников испытывали боль в спине по крайней мере один полный день в течение последних 3 мес. [5]. Кроме того, было подсчитано, что частота рецидивирующих болей в спине колеблется от 24% до 80% [6].

Хотя у большинства пациентов с острой болью в спине состояние улучшается при «стандартном» лечении, у некоторых из них бывают периоды рецидива и это способствует переходу в хроническое течение болезни [6].

Боль в спине является частой причиной стойкой и/или значительной утраты трудоспособности. В исследовании Global Burden of Disease Study указано, что среди более чем 300 проанализированных заболеваний боль в спине является ведущей причиной инвалидности во всем мире за последние 25 лет, затрагивая страны как с высоким, так и с низким уровнем дохода, особенно среди трудоспособного населения в возрасте от 25 до 65 лет [7].

Лечение боли в спине включает фармакологические и нефармакологические подходы. Лекарственная терапия первой линии при боли в спине обычно заключается в использовании ацетаминофена (парацетамола) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако их применение может быть ограничено, в частности, из-за неблагоприятных желудочно-кишечных, почечных, печеночных и сердечно-сосудистых лекарственных реакций [8].

Дополнительные (адьювантные) анальгетики — это препараты с другими показаниями, которые обладают собственными анальгетическими свойствами [9] и могут оказывать синергический эффект при сочетании с классическими анальгетиками.

Некоторые вспомогательные препараты, например бензодиазепины, циклобензаприн, метокарбамол, карисопродол, баклофен и тизанидин, используются для купирования острой боли в спине [10]. Однако применение этих препаратов ограничено их потенциальной способностью вызывать седацию, головокружение, зависимость и злоупотребление (к примеру, бензодиазепины), печеночной токсичностью и многочисленными лекарственными взаимодействиями [8]. Что касается опиоидных агонистов, то, поскольку большинство предыдущих исследований проводилось среди пациентов с хронической болью в спине, они не считаются препаратами первой линии для лечения острого состояния [8]. Кроме того, эти препараты несут серьезный риск ток-

сичности, включающий такие нежелательные лекарственные реакции, как седативный эффект, спутанность сознания, тошнота, запор, угнетение дыхания, толерантность, зависимость и возможность злоупотребления [10]. Нефармакологические подходы включают в себя когнитивно-поведенческую терапию, образовательные программы, индивидуальные или групповые занятия по физической терапии, акупунктуру и др. [11].

Поскольку в настоящее время не существует идеального метода лечения боли в спине, рассматривается возможность использования адьювантных (дополнительных) средств, которые помогают уменьшить дозу или продолжительность лечения НПВП.

Более 30 лет изучалось обезболивающее действие тиамина (витамин В₁), пиридоксина (витамин В₆) и цианокобаламина (витамин В₁₂) в терапевтических дозах, а также в комбинации с НПВП (особенно диклофенаком натрия) у пациентов с болью в спине [12–14]. Обезболивающий эффект этой группы витаминов объясняется множественными механизмами действия, включая противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, активацию аденозиновых рецепторов, модуляцию потенциалзависимых натриевых каналов (тиамин), блокирование P2X-рецепторов АТФ (пиридоксин), ГАМК- и серотонинергический эффекты (цианокобаламин и пиридоксин), а также других нейротрансмиттерных систем [15–17]. Последние данные показывают, что потенцирование антиноцицептивных эффектов морфина витаминами группы В возможно объяснить внутриклеточными путями, связанными с толерантностью к морфину (p-NR1 и p-РКС) и иммуномодулирующими эффектами в спинном мозге (IBA1 и IL-1β).

В 2020 г. С.-А. Calderon-Ospina et al. [18] представили результаты систематического обзора и метаанализа исследований, целью которых была оценка клинических данных об эффективности и безопасности комбинации витаминов группы В (тиамина, пиридоксина и цианокобаламина) в сочетании с диклофенаком натрия для лечения боли в спине.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИНАЦИИ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В В СОЧЕТАНИИ С ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В СПИНЕ

Систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) выполнен в соответствии с критериями декларации Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses и текущими рекомендациями Кокрановского сотрудничества. Поиск проводился по июнь 2018 г. с использованием поисковых терминов «боль», «тиамин», «витамин В₁», «пиридоксин», «витамин В₆», «цианокобаламин», «витамин В₁₂», «комплекс витаминов В» и «диклофенак» в следующих базах данных: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, CINAHL, LILACS, ISRCTN, ICTRP. Во всех случаях проводился анализ полнотекстовых версий этих статей. Кроме того,

если публикация содержала неполные данные (например, данные о неблагоприятных событиях, лекарственном взаимодействии и др.), то с целью получения исчерпывающей информации по исследованию осуществлялась обратная связь с соответствующими авторами по электронной почте [12–14, 18–21].

В метаанализ были включены все РКИ, выполненные на пациентах старше 18 лет, страдающих болью в спине, острой или хронической, первичной или вторичной, легкой, умеренной или тяжелой интенсивности, ноцицептивной, невропатической или ноципластической природы. В качестве лечения рассматривался диклофенак натрия в сочетании с комбинацией витаминов группы В при любом способе введения (вмешательство) и монотерапия диклофенаком (контроль) для купирования боли.

Два независимых рецензента оценивали полный текст научной статьи на основе критериев отбора. Любые разногласия обсуждались с третьим автором до достижения консенсуса.

Первичным результатом клинико-экономической эффективности была доля пациентов, прекративших лечение диклофенаком (монотерапия) или диклофенаком в сочетании с витаминами группы В (комбинированная терапия) из-за полного облегчения боли (оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) <20 мм). Вторичные результаты включали снижение интенсивности боли с использованием валидизированных шкал боли (ВАШ и/или шкалы Лайкерта) и возникновение нежелательных лекарственных реакций, таких как желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и почечные расстройства. Кроме того, проводился анализ удовлетворенности пациентов лечением и стоимости лечения.

Таким образом, в систематический обзор были включены только пять исследований (табл. 1). Учитывая, что исследования [12–14] были достаточно однородными по участникам, вмешательствам и результатам (низкая клиническая неоднородность), они были включены в метаанализ. Исследование, выполненное О.С. Левиным и соавт. [21], не было включено в метаанализ, поскольку оно было открытым, проводилось на пациентах с хронической болью в спине, в ходе его использовался бенфотиамин, а основным результатом являлось снижение интенсивности боли, а не количество пациентов, которые смогли прекратить терапию из-за полного облегчения боли [18].

Как видно из таблицы 1, в четырех исследованиях сравнивалась эффективность диклофенака (монотерапия) и диклофенака в комбинации с витаминами группы В для лечения острой боли в нижней части спины или обострений хронического люмбаго (n=1169), а исследование О.С. Левина [21] проводилось с участием пациентов, страдающих хронической вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатией. Доза диклофенака варьировала от 25 мг через каждые 8 ч [12] до 150 мг/сут, разделенных на 2 или 3 приема [13, 14]. Дозы тиамина и пиридоксина варьировали от 50 мг через 12 ч [19] до 150 мг через 12 ч для каждого из витаминов [14]. Дозы цианокобаламина варьировали от 0,25 мг через каждые 8 ч [15, 16] до 1 мг через 12 ч. Два исследования включали в основном пациентов с острым люмбаго неуточненного происхождения [14, 19], в то время как три других включали пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника [12, 13]. Диагноз или подозрение на грыжу диска и другие заболевания диска были критерием исключения в четырех из пяти

исследований, но не в исследовании О.С. Левина и соавт. [21]. Другими критериями исключения, общими для всех исследований, были повышенная чувствительность к препаратам, использованным в исследованиях, язва желудка или недавнее кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта, злокачественные опухоли, заболевания крови, печеночная и/или почечная недостаточность, текущее использование антикоагулянтной терапии, злоупотребление алкоголем или наркотиками, беременность или кормление грудью [12–14, 19].

В двух исследованиях пациенты должны были пройти не менее трех дней лечения [12, 19], тогда как в исследованиях [13, 14] участники должны были принимать препарат не менее 7 дней, а в исследовании [21] пациенты принимали препарат в течение 6 мес. без возможности прерывания терапии. Вторичные результаты включали снижение интенсивности боли по ВАШ (все исследования); удовлетворенность пациентов, оцениваемую по шкале Хоппе [13, 14] или по субъективным оценкам улучшения [12–14, 19, 21]; оценку нежелательных лекарственных реакций, включая побочные эффекты со стороны ЖКТ [16, 17]; улучшение функциональных параметров позвоночника, таких как расстояние от пальцев до пола при наклоне вперед.

Учитывая, что четыре исследования острой боли в нижней части спины имели схожий дизайн и сообщали об одном и том же первичном результате (полное облегчение боли, достаточное для прекращения приема лекарств до конца исследования), их данные были обобщены и был выполнен метаанализ по этому первичному результату, а также по вторичным результатам: удовлетворенности пациентов и возникновению побочных реакций со стороны ЖКТ. А исследование О.С. Левина и соавт. [21] было исключено из метаанализа.

В соответствии с анализом полученных данных в четырех исследованиях, проведенных на пациентах с острой болью в спине или обострением хронической боли в спине, в качестве первичного результата было указано **сокращение продолжительности лечения анальгетиками примерно на 50%** (с 14 до 7 дней или с 7 до 3 дней) [12–14, 19].

Первичный результат был достигнут у 189 из 548 пациентов в экспериментальной группе (комбинация диклофенака натрия и витаминов группы В) по сравнению со 128 из 560 пациентов в контрольной группе (монотерапия диклофенаком натрия) [18]. Это дало следующие результаты (табл. 2) в пользу группы комбинированной терапии: относительный риск (ОР) 1,87, 95% ДИ 1,28–2,72, p=0,001; ОР 1,52, 95% ДИ 1,19–1,93, p=0,0007; число, необходимое для лечения, чтобы получить пользу (NNTB), 9, 95% ДИ 6–6; разница рисков (RD) 12%, 95% ДИ 4–20, p=0,003.

Во всех РКИ, включенных в метаанализ, было выявлено достоверное снижение баллов по ВАШ в разные сроки (от 3 до 24 дней) в пользу группы комбинированной терапии, причем статистически значимые результаты были получены в отчетах [12, 19, 21]. Кроме того, О.С. Левин и соавт. [21] обнаружили разницу в пользу группы комбинированного лечения, разница достигла статистической значимости на 24-й день исследования и сохранялась в течение 3 и 6 мес.

Что касается профиля безопасности вмешательств, то сообщалось о следующих нежелательных явлениях.

G. Vetter et al. [13] сообщили, что у 18 (14,3%) пациентов в экспериментальной группе наблюдались нежелательные лекарственные реакции по сравнению с 19 (15,1%) в кон-

Таблица 1. Характеристика включенных в систематический обзор исследований [18]

Исследование, число пациентов. Тип боли	Режим вмешательства (диклофенак + витамины группы В; группа DB)	Режим сравнения (диклофенак; группа D)	Первичный исход	Вторичные результаты (снижение балла боли)	Вторичные результаты (нежелательные явления)
Vetter et al., 1988 [13] (n=256). Острая боль в пояснице	Диклофенак 50 мг через 8 ч внутрь + тиамин 50 мг, пиридоксин 50 мг, цианокобаламин 0,25 мг внутрь в течение 2 нед.	Диклофенак 50 мг через 8 ч внутрь в течение 2 нед.	Статистически значимая разница в количестве пациентов, прекративших лечение на 7-й день из-за ремиссии симптомов (ВАШ <20 мм): 19 из 116 в группе DB против 10 из 122 в группе D (p<0,05)	Процентное снижение балла по шкале ВАШ: DB (19,9%) против группы D (14,2%) на 3-й день; DB (40,6%) против группы D (28,3%) на 7-й день; DB (55,1%) против группы D (45,5%) на 14-й день. Снижение среднего балла по ВАШ на 14 мм и 10,6 мм на 3-й день в группах DB и D соответственно. Авторы сообщили об улучшении показателей болевого опросника Хоппе	В группе комбинированной терапии было большее число пациентов, прекративших терапию из-за нежелательных явлений: 9 (7,1%) против 5 (4,0%; p>0,05). Существенной разницы в возникновении нежелательных явлений со стороны ЖКТ между двумя группами исследования не было
Kuhlwein et al., 1990 [12] (n=123). Острая боль в пояснице	Диклофенак 75 мг/сут + тиамин 150 мг/сут, пиридоксин 150 мг/сут, цианокобаламин 0,75 мг/сут перорально до 7 дней	Диклофенак 75 мг/сут перорально до 7 дней	Статистически значимая разница в количестве пациентов, прекративших лечение на 3-й день из-за ремиссии симптомов (ВАШ <20 мм): 30 из 61 в группе DB против 15 из 61 в группе D (p<0,05)	Снижение показателей по ВАШ на 3-й день составило в среднем 42,18±3,5 мм в группе DB против 24,03±18,05 мм в группе D (p=0,0001). Среднее снижение показателей по ВАШ ночью на 3-й день составило 28,87±20,8 мм в группе DB против снижения на 18,56±15,0 мм в группе D (p=0,0006). Облегчение боли и подвижность позвоночника показали статистически значимые различия в пользу группы DB	Нет сообщений
Brüggemann et al., 1990 [14] (n=418). Острая боль в пояснице	Диклофенак 75 мг через 12 ч перорально + тиамин 150 мг через 12 ч, пиридоксин 150 мг через 12 ч, цианокобаламин 0,75 мг через 12 ч внутрь в течение 2 нед.	Диклофенак 75 мг через 12 ч внутрь в течение 2 нед.	Не было статистически значимой разницы в количестве пациентов, прекративших лечение на 7-й день из-за ремиссии симптомов (ВАШ <20 мм): 53 из 184 в группе DB против 48 из 192 в группе D (p>0,05)	Снижение интенсивности боли по ВАШ, но данные не были представлены авторами (предвзятость отчетности). Более выраженное улучшение болевых симптомов в группе DB (болевого опросника Хоппе) (значения p не представлены)	Отсутствие значимых различий в частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ: 12 из 209 в группе DB против 7 из 209 в группе D
Левин и соавт., 2008 [21] (n=38). Пояснично-крестцовая вертеброгенная радикулопатия	Диклофенак 75 мг перорально через 12 ч + бенфотиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 0,2 мг перорально через 12 ч	Диклофенак 75 мг перорально через 12 ч	Уменьшение интенсивности боли по ВАШ на 10-й и 24-й дни, а также через 3 и 6 мес. исследования. Значимые различия между группами DB и D зафиксированы только на 24-й день и сохранялись через 3 и 6 мес. после начала исследования (p<0,05)	Шкала невропатической боли и модифицированный индекс инвалидности Waddell. Только DB уменьшил невропатический компонент боли на 24-й день. Аналогичное снижение между обеими группами было обнаружено для индекса инвалидности на 24-й день	Нет сообщений
Mibielli et al., 2009 [19] (n=372). Острая боль в пояснице	Диклофенак 50 мг через 12 ч внутрь + тиамин 50 мг через 12 ч, пиридоксин 50 мг через 12 ч, цианокобаламин 1 мг через 12 ч внутрь до 7 дней	Диклофенак 50 мг через 12 ч внутрь до 7 дней	Статистически значимая разница в количестве пациентов, прекративших лечение на 3-й день из-за ремиссии симптомов (ВАШ <20 мм): 87 из 187 в группе DB против 55 из 185 в группе D (p<0,05)	Снижение показателя ВАШ на 3-й день исследования составило 24,5±18 мм и 20,7±18 мм (p=0,044) в пользу группы DB. Также на 3-й день был выявлен более высокий процент пациентов с улучшением показателей по ВАШ в группе DB (63,1%) по сравнению с группой D (43,8%)	Общее количество побочных реакций составило 46 и 56 в группе DB и D соответственно. Желудочно-кишечные события: 12 из 187 в группе DB против 27 из 185 в группе D (p<0,05)

Примечание. DB — результаты у пациентов из групп диклофенака и витаминов группы В; D — результаты у пациентов из групп диклофенака.

трольной группе. Статистическая значимость этих результатов незначительна и составила 0,93 (95% ДИ 0,47–1,89).

M. Mibielli et al. [19] сообщили о возникновении нежелательных лекарственных реакций в три разных периода

Таблица 2. Эффективность комбинации диклофенака и витаминов группы В в сравнении с монотерапией диклофенаком у пациентов с острой болью в спине

Исследование или подгруппа	Экспериментальная группа		Контрольная группа		Доля, %	ОШ Мантела — Ханзела, случайное, 95% ДИ	
	События	Итого	События	Итого			
Brüggemann, 1990	53	184	48	192	32,4	1,21 [0,77; 1,92]	
Kuhlwein, 1990	30	61	15	61	17,2	2,97 [1,38; 6,40]	
Mibielli, 2009	87	187	55	185	34,5	2,06 [1,34; 3,15]	
Vetter, 1988	19	116	10	122	15,9	2,19 [0,97; 4,94]	
Всего (95% ДИ)	-	548	-	560	100,0	1,87 [1,28; 2,72]	
Всего событий	189	-	128	-	-	-	

Гетерогенность: $T^2=0,06$; $\chi^2=5,09$; $df=3$ ($P=0,17$); $I^2=41\%$
Тестирование на общий эффект: $Z=3,25$ ($P=0,001$)

0,01 0,1 1 10 100

Предпочтение (экспериментальная группа) Предпочтение (контрольная группа)

Таблица 3. Сравнение частоты нежелательных реакций со стороны ЖКТ в группах исследований

Исследование или подгруппа	Экспериментальная группа		Контрольная группа		Доля, %	ОШ Мантела — Ханзела, случайное, 95% ДИ	
	События	Итого	События	Итого			
Brüggemann, 1990	12	209	7	209	30,3	1,76 [0,68; 4,56]	
Mibielli, 2009	12	187	27	185	35,9	0,40 [0,20; 0,82]	
Vetter, 1988	14	116	13	122	33,8	1,15 [0,52; 2,57]	
Всего (95% ДИ)	-	512	-	516	100,0	0,90 [0,37; 2,17]	
Всего	38	-	47	-	-	-	

Гетерогенность: $T^2=0,43$; $\chi^2=7,01$; $df=2$ ($P=0,03$); $I^2=71\%$
Тестирование на общий эффект: $Z=0,24$ ($P=0,81$)

0,01 0,1 1 10 100

Предпочтение (экспериментальная группа) Предпочтение (контрольная группа)

исследования: на 3-й день у 19 пациентов в группе лечения наблюдались нежелательные лекарственные реакции по сравнению с 20 пациентами в контрольной группе. На 5-й день исследования их частота составила 14 против 12, а на 7-й день — 3 против 12 в лечебной и контрольной группах соответственно. Кроме того, М. Mibielli et al. [19] сообщили, что 3 участника экспериментальной группы были выведены из исследования из-за повышения уровня трансаминаз ($n=2$) и диспепсии ($n=1$). Однако авторы исследования отметили, что все нежелательные лекарственные реакции можно считать типичными для лечения НПВП и что, за исключением упомянутых случаев, лабораторные показатели оставались в пределах референсных значений у всех участников, без существенных различий по сравнению с показателями до лечения. Для этого исследования был характерен незначительный ОР, равный 0,75 (95% ДИ 0,48–1,19).

G. Brüggemann et al. [14] сообщили, что у 70 пациентов в исследовании наблюдались нежелательные лекарственные реакции, однако распределение между группами не было представлено. Учитывая, что только в двух исследованиях сообщалось об этом результате, метаанализ по общему количеству нежелательных явлений не проводился.

Три исследования содержали конкретную информацию о побочных явлениях со стороны ЖКТ [13, 14, 19]. G. Vetter et al. [13] сообщили, что у 14 пациентов в группе лечения и 13 пациентов в контрольной группе наблю-

дались желудочно-кишечные побочные реакции, включая диспепсию, тошноту, рвоту, запор, диарею, отрыжку, метеоризм и растяжение живота (ОР 1,15, 95% ДИ 0,52–2,57). G. Brüggemann et al. [14] сообщили, что у 12 (5,7%) пациентов в группе комбинированной терапии и у 7 (3,3%) пациентов в контрольной группе были желудочно-кишечные расстройства, которые заставили их выйти из исследования, однако значения показателя p не были представлены. Имел место незначительный ОР — 1,76 (95% ДИ 0,68–4,56). Кроме того, в этом исследовании сообщалось о двух случаях временного повышения уровня глутаминоксалоуксусной трансаминазы в сыворотке крови, но не было указано, к какой группе исследования относились пациенты с этой побочной реакцией.

М. Mibielli et al. [19] сообщили о 12 нежелательных лекарственных реакциях со стороны ЖКТ, включая диспепсию, метеоризм, диарею и запор, в экспериментальной группе по сравнению с 27 желудочно-кишечными реакциями в контрольной группе (ОР 0,40, 95% ДИ 0,20–0,82).

Метаанализ этого результата не выявил существенных различий между двумя группами (ОР 0,90, 95% ДИ 0,37–2,17, $p=0,81$) (табл. 3).

Во всех пяти исследованиях удовлетворенность пациентов лечением оценивалась с помощью качественных шкал [12–14, 19, 21].

G. Vetter et al. [13] использовали качественную шкалу, с показателями: «лучше», «без изменений», «хуже», «нет

информации». Исследователи [12, 14] использовали аналогичную качественную шкалу: «очень хорошо», «хорошо», «без изменений» и «плохо», показывающую общее восприятие пациентами своего состояния после терапии.

Для этой цели М. Mibielli et al. [19] использовали субъективную оценку (удовлетворенность против неудовлетворенности) у пациентов с болью в нижней части спины. После проверки базы данных этого исследования оказалось, что на визите 2 (через 3 дня) 162 пациента из 187 сообщили об удовлетворенности в группе комбинированной терапии против 152 из 185 в группе монотерапии. На визите 3 (через 5 дней) 85 пациентов из 87 сообщили об удовлетворенности в группе комбинированной терапии против 115 из 120 в группе монотерапии. На визите 4 (через 7 дней) все 16 из 16 пациентов сообщили об удовлетворенности в группе комбинированной терапии против 67 из 68 в группе монотерапии ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты метаанализа у пациентов с острой болью в спине показали, что комбинированное лечение с использованием комбинации диклофенака и витаминов группы В (тиамин, пиридоксин и цианкобаламин) сокращает время воздействия НПВП по сравнению с монотерапией диклофенаком.

Это важно и с клинической точки зрения, учитывая, что кумулятивная доза диклофенака может быть снижена примерно на 50%. В метаанализе не было обнаружено существенных различий в общем количестве нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ [18].

Известно, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин и цианкобаламин) имеют благоприятный профиль безопасности [22]. Отсутствие токсичности тиамин может быть связано с уменьшением его накопления в организме, учитывая, что он является водорастворимым витамином и быстро выводится почками [23]. Что касается пиридоксина, то при приеме длительных доз, превышающих 1 г/сут (в 5 раз больше обычной дозы), были зарегистрированы единичные случаи периферической нейропатии, дерматита, фоточувствительности, головокружения и тошноты [24].

Интервенционные исследования показывают, что витамин В₁₂ при пероральном приеме имеет низкий потенциал токсичности: в исследованиях NORVIT [25] и HOPE 2 [22] прием витамина В₁₂ (в сочетании с фолиевой кислотой и витамином В₆) не вызвал серьезных побочных явлений при дозах 0,4 мг в течение 40 мес. (исследование NORVIT) и 1,0 мг в течение 5 лет (исследование HOPE 2).

Представленный обзор и метаанализ выявили доказательства, подтверждающие превосходство обезболивающего эффекта комбинации диклофенака с витаминами группы В (тиамин, пиридоксин и цианкобаламин) над традиционной терапией (монотерапия диклофенаком) у пациентов с острой болью в нижней части спины или обострениями хронического состояния, с дегенеративным заболеванием поясничного отдела позвоночника без дископатии. Дозы диклофенака составляли от 75 до 150 мг/сут, а дозы витаминов В₁ и В₆ — от 100 до 300 мг/сут. Доза витамина В₁₂ варьировала от 0,75 [12, 13] до 2 мг/сут в исследовании М. Mibielli et al. [19], которые сообщили о наибольшем облегчении боли. Важно отметить, что цианкобаламин в качестве монотерапии, достаемый внутримышечно, ранее оценивался у пациентов с хронической болью в спине в сравнении с плацебо [26] в РКИ, при этом наблюдалось большее снижение интенсивности боли по ВАШ у пациентов, получавших витамин В₁₂ (среднее снижение

на 66 баллов), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (среднее снижение на 34 балла, $p < 0,0001$). Предполагается, что обезболивающий эффект комбинации тиамин, пиридоксин и цианкобаламин может быть в значительной степени обусловлен витамином В₁₂.

Препарат Нейродикловит представляет собой комбинацию диклофенака натрия и витаминов группы В. Оценка клинической эффективности и безопасности применения Нейродикловита проводилась в многочисленных исследованиях. В исследовании, проведенном под руководством проф. Я.Б. Юдельсона [27] Нейродикловит в дозе по 1 капсуле 2 р/сут в течение 14 дней был применен у 50 больных с обострением хронической дорсалгии. Нейродикловит достоверно уменьшал интенсивность болевого синдрома при оценке по ВАШ. По данным опросника Роланда — Морриса, улучшились функция ходьбы, самообслуживание и выполнение рутинной работы по дому. Исследование показало эффективность лечения Нейродикловитом и безопасность его применения, так как только у 2 пациентов за время лечения на протяжении 2–3 дней отмечались неприятные ощущения в эпигастральной области, но эти пациенты страдали хроническим гастритом с периодическими обострениями [27].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НЕЙРОДИКЛОВИТ

Многие пациенты при выборе препарата ориентируются не только на его эффективность и безопасность, но и на его стоимость. Рассмотрим затраты на Нейродикловит по сравнению с имеющимися альтернативами.

Для оценки стоимости лечения были использованы данные сайтов Apteka.ru, интернет-аптеки ЕАПТЕКА, а также сайта «Аптеки Столички». Средняя цена определялась как среднеарифметическое цен на препараты, которые были в наличии. Далее исходя из средней цены за упаковку рассчитывалась стоимость суточной дозы.

В результате поиска было обнаружено два препарата аналогичного состава (50 мг диклофенака натрия, 50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксин гидрохлорида и 0,25 мг цианкобаламина). Цены на Нейродикловит на всех трех сайтах были самыми низкими, средняя цена за упаковку была ниже, чем за упаковку аналога: 32,9 руб. против 67,5 руб.

Несмотря на то, что пациенту удобнее принимать и диклофенак, и витамины в одной таблетке, возможно приобретение этих компонентов по отдельности.

Существует достаточно широкий ассортимент препаратов диклофенака. Если рассматривать препараты для приема внутрь, содержащие 50 мг диклофенака натрия, предлагается четыре варианта, средняя цена колеблется от 43,5 до 62 руб. Также можно приобрести таблетки, содержащие 100 мг диклофенака, которые принимаются 1 р/сут. Таких препаратов пять, их средняя цена варьирует от 38 до 103,8 руб. Таким образом, цена лечения диклофенаком в сутки колеблется от 1,9 до 6,2 руб. в зависимости от выбранного препарата. Средняя цена за 100 мг диклофенака составляет 4,1 руб., а стоимость препарата на 15 дней — 61,2 руб.

Нейродикловит помимо диклофенака содержит витамин (50 мг тиамин гидрохлорида, 50 мг пиридоксин гидрохлорида и 0,25 мг цианкобаламина).

Имеется возможность приобрести комплекс витаминов группы В (тиамин гидрохлорид, пиридоксин гидро-

хлорид и цианокобаламин) в фиксированной комбинации, но в несколько других дозах (100 мг + 200 мг + 0,2 мг). Один из таких препаратов рекомендуют принимать по 1–3 таблетки в сутки. При цене за упаковку (20 таблеток) 395 руб. лечение в день будет стоить 19,8–59,25 руб. То есть при использовании препарата в комбинации с диклофенаком разница в цене будет весьма существенной, в зависимости от выбранного препарата диклофенака и схемы применения комплекса витаминов: от 21 до 65,4 руб. Второй препарат имеет тот же состав, но упаковка (20 таблеток) стоит в 1,3 раза дороже. Согласно инструкции этот препарат необходимо принимать по таблетке 3 р/сут, поэтому стоимость лекарства составит 78,6 руб. в сутки, т. е. при его применении в комбинации с диклофенаком затраты на лечение будут выше, чем при применении Нейродикловита.

Если пациент захочет приобрести витамины по отдельности, в ассортименте имеются таблетки пиридоксина гидрохлорида (50 штук) по 10 мг. Средняя цена за упаковку составляет 123 руб. Поскольку в сутки для достижения дозы 50 мг надо принимать 10 таблеток, стоимость препарата в сутки составит 12,3 руб.

В случае с витамином В₁₂ есть выбор из двух препаратов. Первый в дозе 1 мг (50 штук, таблетки, покрытые оболочкой) стоит 948 руб. за упаковку. В данном препарате витамин В₁₂ содержится в большей дозе, чем в Нейродикловите. Стоимость лечения в сутки составит 19 руб. Второй препарат (90 штук, капсулы массой 0,2 мг) стоит 325,5 руб. за упаковку. При приеме по 1 капсуле 2 р/сут стоимость препарата в сутки составит 7,2 руб.

К сожалению, отсутствует предложение монопрепаратов тиамин для приема внутрь. Вместе с тем можно использовать бенфотиамин. Так, имеется препарат с данным действующим веществом в таблетках по 150 мг (30 и 60 штук), но, во-первых, это несколько другая форма витамина, в то время как исследования, приведенные выше, проводились с использованием тиамин, во-вторых, стоимость бенфотиамин довольно высока и общая цена за набор витаминов и диклофенак будет значительно выше, чем стоимость Нейродикловита.

Анализ препаратов витаминов показывает, что попытка заменить Нейродикловит на комбинацию диклофенака с витаминами приводит к проблемам с выбором препаратов, дозировок, не давая значимых экономических преимуществ. Изменение доз препаратов может сопровождаться изменением эффективности и безопасности лечения. Кроме того, замена 2 таблеток Нейродикловита в день на набор из нескольких препаратов неминуемо приведет к снижению комплаентности, что, в свою очередь, скажется на эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты систематического обзора и метаанализа подтверждают с высокой степенью доказательности большую эффективность диклофенака в комбинации с витаминами группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) по сравнению с диклофенаком в качестве монотерапии для лечения острой боли в нижней части спины, при этом наиболее значимыми эффектами терапии являются сокращение продолжительности лечения и достоверное уменьшение интенсивности боли. Нейродикловит — комбинированный анальгетик, в состав которого входит диклофенак натрия в комбинации с вита-

минами группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин), представляет собой лекарственный препарат с доказанной клинической эффективностью и высоким уровнем безопасности, который рекомендуется для купирования боли у пациентов с острой болью или обострением хронической боли в нижней части спины. Препарат содержит витамины группы В в терапевтических дозировках и диклофенак в лекарственной форме капсулы с модифицированным высвобождением, что делает применение препарата удобным и повышает приверженность терапии. Стоимость лечения Нейродикловитом ниже, чем при использовании препаратов с аналогичным составом, и ниже или сравнима с таковой при применении каждого компонента по отдельности. С учетом доказанной эффективности Нейродикловита затраты на лечение при его назначении являются оптимальными. ▲

Литература

- Hoy D., Bain C., Williams G. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028–2037. DOI: 10.1002/art.34347.
- Manchikanti L., Singh V., Falco F.J.E. et al. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation.* 2014;17(Suppl 2):3–10. DOI: 10.1111/ner.12018.
- Deyo R.A., Dworkin S.F., Amtmann D. et al. Report of the NIH Task Force on Research Standards for Chronic Low Back Pain. *Int J Ther Massage Bodywork.* 2015;8(3):16–33. DOI: 10.2522/ptj.2015.95.2.e1.
- Trask C., Bath B., Johnson P.W., Teschke K. Risk factors for low back disorders in Saskatchewan farmers: Field-based exposure assessment to build a foundation for epidemiological studies. *JMIR Res Protoc.* 2016;5(2):e111. DOI: 10.2196/resprot.5573.
- Deyo R.A., Mirza S.K., Martin B.I. Back pain prevalence and visit rates: Estimates from U.S. national surveys, 2002. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(23):2724–2727. DOI: 10.1097/01.brs.0000244618.06877.cd.
- Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769–781. DOI: 10.1016/j.berh.2010.10.002.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545–1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- Golob A.L., Wipf J.E. Low back pain. *Med Clin North Am.* 2014;98(3):405–428. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.01.003.
- Lussier D., Huskey A.G., Portenoy R.K. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist.* 2004;9(5):571–591. DOI: 10.1634/theoncologist.9-5-571.
- Baldini A., Von Korff M., Lin E.H. A review of potential adverse effects of long-term opioid therapy: A practitioner's guide. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(3):PCC.11m01326. DOI: 10.4088/PCC.11m01326.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. 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(7):514–530. DOI: 10.7326/M16-2367.
- Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: Results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):107–115. DOI: 10.1007/BF01646857.
- Vetter G., Brüggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol.* 1988;47(5):351–362. PMID: 3071032.
- Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr.* 1990;68(2):116–120. DOI: 10.1007/BF01646858.
- Hurt J.K., Coleman J.L., Fitzpatrick B.J. et al. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine. *PLoS One.* 2012;7(10):e48562. DOI: 10.1371/journal.pone.0048562.
- Song X.S., Huang Z.J., Song X.J. Thiamine suppresses thermal hyperalgesia, inhibits hyperexcitability, and lessens alterations of sodium currents in injured, dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology.* 2009;110(2):387–400. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181942f1e.
- Thériault O., Poulin H., Thomas G.R. et al. Pyridoxal-5'-phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(3):189–196. DOI: 10.1139/cjpp-2013-0404.
- Calderon-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O., Arbeláez Ariza C.E. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med.* 2020;21(4):766–781. DOI: 10.1093/pm/pnz216.

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

Когнитивные нарушения у больных, перенесших COVID-19

Профессор П.Р. Камчатнов¹, к.м.н. Р.А. Черемин², Л.А. Скипетрова², к.м.н. Б.А. Абусуева³, профессор Л.И. Пышкина¹, С.А. Ханмурзаева³

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «ЦПРИН ДЗМ», Москва

³ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала

РЕЗЮМЕ

В настоящее время врачи всех специальностей как в России, так и во всем мире имеют дело не только с новой коронавирусной инфекцией, но и с последствиями COVID-19 — так называемым постковидным синдромом (ПКС). Проявления ПКС разнообразны, характеризуются симптоматикой со стороны различных систем организма, но особо важными являются неврологические расстройства: когнитивные нарушения, астенические, вегетативные и тревожные расстройства, приводящие к снижению показателей качества жизни пациентов и замедлению темпов выздоровления. Наиболее выраженные неврологические нарушения отмечаются у пациентов старше 50 лет, имеющих исходно сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Широкая распространенность ПКС, его значительное воздействие на повседневную жизнь пациентов требуют поиска адекватных терапевтических подходов. Несомненный интерес представляет применение пептидных препаратов, обладающих нейропротективным и нейрорепаративным эффектами. Приводятся собственные результаты первого опыта применения отечественного препарата Целлекс (полипептиды из головного мозга свиней) для лечения пациентов с болезнью мелких артерий и ПКС с когнитивными нарушениями. Отмечен положительный эффект терапии в виде уменьшения выраженности когнитивных нарушений, тяжести тревожного и астенического синдромов, а также хорошая переносимость и отсутствие существенных побочных эффектов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, когнитивные нарушения, астенический синдром, болезнь мелких артерий, хроническая ишемия головного мозга, лечение.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А. и др. Когнитивные нарушения у больных, перенесших COVID-19. РМЖ. 2022;4:33–37.

ABSTRACT

Cognitive disorders in patients after COVID-19

P.R. Kamchatnov¹, R.A. Cheremin², L.A. Skipetrova², B.A. Abusueva³, L.I. Pyshkina¹, S.A. Khanmurzayeva³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Center for Speech Disorders and Neurorehabilitation, Moscow

³Dagestan State Medical University, Makhachkala

Nowadays, doctors of all specialties in Russia and worldwide are dealing not only with a new coronavirus infection but also with the COVID-19 comorbidities, the so-called post-covid syndrome (PCS). PCS manifestations are diverse and characterized by symptoms from various body systems, and neurological disorders are particularly important: cognitive disorders, asthenic, vegetative, and anxiety disorders, leading to a decrease in the patients' life quality and a slowdown in the recovery rate. The most significant neurological disorders are observed in patients over 50 years with initially concomitant cardiovascular pathology. The wide prevalence of PCS, its significant impact on the patients' life requires the search for adequate therapeutic methods. Of undoubted interest is the use of peptide preparations with neuroprotective and neuroreparative effects. The authors present their data from the first experience of using the domestic drug, Cellex (pig brain polypeptides), to treat patients with small vessel disease and PCS with cognitive disorder. Therapy positive effect was noted as a decrease in the severity of cognitive disorder, anxiety and asthenic syndromes. Adding that, there was a good tolerability and the absence of severe side effects.

Keywords: COVID-19, post-covid syndrome, cognitive impairment, asthenic syndrome, small vessel disease, chronic cerebral ischemia, treatment.

For citation: Kamchatnov P.R., Cheremin R.A., Skipetrova L.A. et al. Cognitive disorders in patients after COVID-19. RMJ. 2022;4:33–37.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение COVID-19, высокая частота нарушения здоровья после острого периода заболевания требуют изучения состояния пациентов после перенесенной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Понятие постковидного синдрома (ПКС) было введено для характеристики симптомокомплекса, развивающегося во время или непосредственно после COVID-19 и продолжающегося на протяжении более 12 нед., которое

не может быть удовлетворительным образом объяснено иными альтернативными диагнозами [1]. В последующем с целью разграничения длительно протекающего COVID-19 и ПКС был предложен термин "PASC" (англ. post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection — постострые последствия COVID-19) [2]. В 2021 г. для определения данного состояния Всемирная организация здравоохранения предложила следующее определение: «Состояние после COVID-19 развивается у лиц с анамнезом вероят-

ной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. К числу распространенных симптомов относятся утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, а также ряд других проявлений, которые, как правило, приводят к нарушениям и ограничениям повседневной деятельности. Может отмечаться появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19 либо персистенция симптомов с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени» [3].

Проявления ПКС разнообразны, характеризуются симптоматикой со стороны различных систем организма, но особо важными являются неврологические (нейропсихические) расстройства: когнитивные нарушения, астенические, вегетативные, и тревожные расстройства, приводящие к снижению показателей качества жизни пациентов и замедлению темпов выздоровления [4]. Различные проявления ПКС имеют место у большинства больных, перенесших COVID-19: у трети пациентов наблюдается повышенная утомляемость, у пятой части — когнитивные нарушения [5]. Указанные расстройства могут наблюдаться у пациентов с различной тяжестью течения основного заболевания.

В результате исследования [6] установлена связь темпа и полноты регресса нейропсихических проявлений в течение 6 мес. от начала COVID-19, с одной стороны, и исходной тяжести COVID-19 — с другой. Также отмечено, что 70–90% пациентов, получавших амбулаторное лечение по поводу COVID-19 (тяжесть состояния не требовала госпитализации), через 3 мес. практически полностью избавляются от основных симптомов заболевания [7]. Стойкая симптоматика на протяжении 6 мес. и более от начала лечения в стационаре существенно выше у пожилых больных, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, а также при пребывании в стационаре более 3 нед.

После завершения острой фазы COVID-19 последующее течение заболевания и динамика его клинических проявлений различаются. Изменения психического и физического компонентов здоровья тесно связаны друг с другом, тогда как когнитивные нарушения в значительной степени независимы от иных проявлений ПКС. Можно предположить различие механизмов формирования проявлений ПКС, что обеспечит стратификацию пациентов и проведение персонализированных реабилитационных мероприятий.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПКС

Результаты экспериментальных и клинических исследований [8–11] позволили уточнить многие механизмы формирования ПКС. Так, при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга с ^{18}F -фосфодезоксиглюкозой (^{18}F ФДГ) больным, у которых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (в том числе с контрастным усилением) отсутствовали признаки структурных изменений, были обнаружены зоны гипометаболизма в коре (поясная извилина) [8]. Нейропсихологическое обследование

позволило выявить у этих пациентов снижение памяти и способности к запоминанию, а также некоторые другие нейрокогнитивные нарушения. В последующем у больных с ПКС при проведении ПЭТ с ^{18}F ФДГ обнаружено двустороннее снижение метаболизма в области орбитальной коры (обонятельная извилина), височной доле (миндалевидное тело и гиппокамп), продолговатом мозге и мозжечке с обеих сторон при отсутствии структурных поражений мозгового вещества. Функциональные изменения сопровождались соответствующими когнитивными нарушениями [9].

Предпринимались попытки поиска свидетельств непосредственного воздействия вируса SARS-CoV-2 на вещество головного мозга. Результаты такого рода исследований [10, 11], в которые были включены пациенты с различной тяжестью заболевания, не позволили установить наличие вируса в ткани мозга или цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и косвенных признаков вирусной инфекции. Выявленное повышение уровня нейроспецифических белков в ЦСЖ пациентов с COVID-19 может свидетельствовать о повреждении клеток головного мозга, хотя и не позволяет судить о характере патологического процесса. Вместе с тем полученные данные могут свидетельствовать о том, что перенесенный COVID-19 способен инициировать механизмы отсроченного повреждения мозгового вещества, в том числе нейродегенеративного характера.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЦЕЛЛЕКС

Не вызывает сомнения тот факт, что наиболее тяжелое течение COVID-19 имеет место у больных с сопутствующими заболеваниями, наличием факторов сердечно-сосудистого риска, а также с различными формами цереброваскулярной патологии, в частности с хронической ишемией головного мозга (ХИМ). Острое системное инфекционное заболевание, системная воспалительная реакция, гипоксия, эндотелиальная дисфункция, активация нейродегенеративных процессов и другие факторы способны вызывать ухудшение течения цереброваскулярного заболевания [12, 13].

Имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по лечению пациентов с ПКС носят преимущественно эмпирический характер, что требует поиска аргументированных подходов к лечению.

Несомненный интерес представляет возможность применения нейротрофических и нейропротективных полипептидных лекарственных средств. Одним из таких препаратов является Целлекс, который изготовлен из эмбриональной ткани головного мозга свиней, что исключает риск передачи вируса коровьего бешенства. Состав препарата включает большое количество белков и пептидов (фактор роста нервов, глиальный нейротрофический, тромбоцитарный ростовой и инсулиноподобный ростовой факторы, нейротрофины 3, 4, 5 и др.), оказывающих трофическое и регуляторное действие. Он стимулирует дифференцировку и миграцию прогениторных нервных и глиальных клеток, активирует процессы ангиогенеза, синаптогенеза, спрутинга. Являясь индуктором процессов нейропластичности в ЦНС, данный препарат обеспечивает реализацию процессов морфологической и функциональной репарации поврежденной нервной ткани [14, 15].

Результаты клинических исследований [16, 17] показали, что применение Целлекса у пациентов с острым ишемическим инсультом сопровождается более быстрым и полным восстановлением нарушенных двигательных и речевых функций, при этом раннее начало лечения было связано с более значимым клиническим эффектом. Также была продемонстрирована эффективность данного препарата у пациентов с ХИМ / дисциркуляторной энцефалопатией, у которых имели место эпизоды острой церебральной ишемии (ишемический инсульт с полностью обратимым неврологическим дефицитом, транзиторные ишемические атаки (ТИА), асимптомные инфаркты головного мозга) [18].

Собственный опыт

В настоящее время проводится исследование Cell-SA/2021, посвященное изучению влияния препарата Целлекс на выраженность когнитивных и аффективных нарушений у пациентов с болезнью мелких сосудов (БМС). В результате анализа материала было установлено, что часть пациентов перенесла COVID-19 умеренной степени тяжести, с которым было связано ухудшение состояния в виде нарастания нарушений памяти, внимания, снижения настроения, повышенной тревожности, расстройств сна. Указанные жалобы, продолжающиеся на протяжении не менее 3 мес., наряду с имеющимися соматическими расстройствами позволили диагностировать у этих больных сочетание ПКС и БМС с когнитивными и эмоциональными

нарушениями. С учетом данных о связи перенесенного COVID-19 и когнитивных нарушений были проанализированы результаты воздействия препарата Целлекс на их состояние.

Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 75 лет, перенесенный верифицированный COVID-19, субъективное ухудшение состояния после перенесенного COVID-19, нейровизуализационные признаки БМС, соответствующие критериям STRIVE, синдром мягких когнитивных нарушений, готовность пациента к соблюдению требований протокола. **Критерии не включения:** возраст моложе 45 лет или старше 75 лет, значения по шкале MoCA менее 24 баллов, значимые проявления депрессии (значения по шкале HADS >18 баллов), значимые проявления тревоги (значения по шкале HADS >18 баллов), эпилепсия, перенесенные органические поражения головного мозга со стойкими остаточными явлениями, прием полипептидных, аминокислотных комплексов и ноотропных препаратов, помимо Целлекса, непереносимость препарата.

Обследование включало исследование неврологического и соматического статуса, оценку выраженности когнитивных нарушений (опросник MoCA и батарея лобной дисфункции), астении (опросник MFI-20, отдельно оценивалась выраженность физической и психической астении), тревоги и депрессии (опросник HADS). Обследование проводилось до начала лечения, через 10 дней (после окончания первого курса введения Целлекса) и через 6 нед. (после окончания второго курса введения Целлекса больным 2-й группы).



На правах рекламы.

ЦЕЛЛЕКС®
НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!*



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

ВИДИМАЯ ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ*

Таблица. Оценка динамики состояния больных (баллы)

Показатель	Визит	1-я группа	2-я группа	3-я группа
MoCA, Me [Q1; Q3]	1	24 [22; 26]	24 [21; 27]	23 [20; 26]
	2	25 [24; 26]*	25 [24; 27]*	23 [20; 25]
	3	24 [23; 25]	26 [24; 28]**	23 [22; 24]
Тест рисования часов, Me [Q1; Q3]	1	15 [12; 17]	14 [12; 16]	14 [12; 18]
	2	17 [15; 19]**	16 [14; 18]**	13 [11; 15]
	3	16 [15; 18]	17 [16; 18]**	14 [12; 16]
MFI-20 (физическая астения), M±m	1	15,4±3,2	14,9±2,6	14,2±2,7
	2	8,4±1,8**	9,3±2,1**	12,0±3,5
	3	7,9±1,4**	6,3±1,0**	11,1±2,6
MFI-20 (психическая астения), M±m	1	14,9±3,4	16,2±3,1	15,0±2,9
	2	9,3±2,0**	9,4±2,8**	11,8±3,1
	3	8,1±1,3**	5,3±1,1**	9,4±1,8*

Примечание: * — отличия носят достоверный характер по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$); ** — отличия носят достоверный характер при сравнении между группами лечения и группой сравнения ($p < 0,05$).

Полуколичественная оценка выраженности изменений головного мозга проводилась на основании результатов МРТ (томограф Siemens Achieva, 1,5 Тл) и включала оценку гиперинтенсивности сигнала от белого вещества, расширения периваскулярных пространств, количества перенесенных лакунарных инфарктов.

Статистический анализ включал описание количественных показателей с использованием количества наблюдений (n), среднего значения (M), среднего отклонения (m), медианы (Me), межквартильного размаха ($Q1; Q3$). Оценка достоверности отличий проводилась при помощи критерия Манна — Уитни, за достоверные принимали отличия при $p < 0,05$.

Все пациенты, перенесшие COVID-19, были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 19 пациентов, которые получили Целлекс (10 подкожных инъекций по 0,1 мг), 2-ю группу — 20 пациентов, которые с интервалом в 1 мес. получили 2 курса по 10 подкожных инъекций в дозе 0,1 мг, 3-ю группу (контроля) — 16 пациентов, не получавших препарат. Группы были сопоставимы между собой по основным демографическим показателям, исходной выраженности неврологического дефицита и соматического состояния.

У больных 1-й группы на 2-м визите наблюдалось статистически значимое увеличение балла по опроснику MoCA (на 10%, $p < 0,05$), а на 3-м визите указанный показатель возвращался практически к исходному уровню. У пациентов 2-й группы на 2-м визите также наблюдалось значимое увеличение данного показателя (на 13%, $p < 0,05$), а на 3-м визите его значения увеличивались еще на 13% ($p < 0,05$), превышая соответствующие значения у больных 1-й группы на 3-м визите ($p < 0,05$). У больных 3-й группы статистически значимых изменений показателя по опроснику MoCA на протяжении периода исследования отмечено не было; различия по сравнению с 1-й и 2-й группами на 1-м и 2-м визитах отсутствовали (см. таблицу).

Оценка выполнения тестов батареи лобной дисфункции показала, что у пациентов 1-й группы на 2-м визите наблю-

далось увеличение показателя в среднем на 15% ($p < 0,05$), а на 3-м визите его значения несколько снижались, хотя и превышали начальный уровень ($p > 0,05$). У больных 2-й группы начальные значения рассматриваемого показателя оказались незначительно ниже, чем в 1-й группе ($p > 0,05$). На 2-м визите наблюдалось увеличение показателя на 16% ($p < 0,05$), а на 3-м визите — дальнейшее увеличение, отличия носили достоверный характер по сравнению с исходными значениями и с 1-й группой ($p < 0,05$). В группе контроля минимальные показатели были отмечены на 2-м визите, они оказались статистически значимо ниже, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). На 3-м визите значения в 3-й группе несколько возрастали (отличия не носили статистически значимого характера по сравнению с исходным уровнем, $p > 0,05$) и оказались существенно ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). На 3-м визите существенных отличий от 1-й группы не было установлено.

Исходные показатели выраженности физической астении существенным образом не отличались у пациентов всех 3 групп. У больных 1-й группы на 2-м визите наблюдалось значимое уменьшение показателя — на 50% ($p < 0,05$), а на 3-м — еще на 15% ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы на 2-м визите также имело место уменьшение показателя на 40% ($p < 0,05$), в последующем данный показатель уменьшился еще на 25% ($p < 0,05$). Значение выраженности физической астении у пациентов 3-й группы несколько уменьшалось на 2-м и 3-м визитах по сравнению с исходным уровнем, однако отличия не носили достоверного характера.

Исходные показатели выраженности психической астении не отличались у пациентов 3 групп. У больных 1-й группы на 2-м визите имело место снижение указанного показателя на 40% ($p < 0,05$), в последующем, на 3-м визите, значения несколько уменьшались (на 20% по сравнению с исходным уровнем, отличия не носили достоверного характера) и оказались несколько ниже, чем в 3-й группе. У больных 2-й группы на 2-м визите также имело место снижение показателя на 38% ($p < 0,05$), на 3-м визите значения данного показателя уменьшались еще на 50% и ока-

зались значительно ниже по сравнению как с исходным уровнем, так и с двумя другими группами ($p < 0,05$). Выраженность психической астении у пациентов 3-й группы незначительно снижалась ко 2-му визиту, только на 3-м визите отмечались статистически значимые отличия по сравнению с исходным уровнем.

При оценке выраженности явлений депрессии установлено, что у больных 1-й группы на 2-м визите наблюдалась тенденция к уменьшению данного показателя ($p > 0,05$). На 3-м визите значения по шкале депрессии не отличались от предыдущего показателя. У пациентов 2-й группы, несмотря на более высокие исходные значения по шкале HADS по сравнению с больными 1-й группы ($p > 0,05$), на 2-м визите наблюдалась тенденция к уменьшению показателя, которая не носила значимого характера. При обследовании на 3-м визите имело место дальнейшее уменьшение значений по опроснику депрессии HADS ($p < 0,05$). Значения данного показателя на 3-м визите существенно не отличались между двумя группами. Выраженность депрессивных проявлений у больных 3-й группы на протяжении всего периода наблюдения была неизменной.

Выраженность тревожных расстройств у больных всех 3 групп не различалась на момент включения в исследование, в последующем отсутствовала существенная динамика указанного показателя.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с БМС с когнитивными нарушениями после COVID-19 на фоне применения препарата Целлекс выявлено существенное улучшение когнитивных функций, заключающееся в увеличении показателей выполнения тестов опросника MoCA и батареи лобной дисфункции. Достоверное уменьшение выраженности депрессивных нарушений достигнуто после повторного курса введения препарата. Выраженность тревожного расстройства на фоне приема препарата Целлекс оставалась неизменной. Лечение сопровождалось значительным уменьшением выраженности как психической, так и физической астении. Отмечена хорошая переносимость лечения и отсутствие нежелательных явлений при применении препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидные неврологические нарушения приводят к существенному снижению качества повседневной жизни у большого количества пациентов, в том числе у больных трудоспособного возраста. Не до конца понятны механизмы формирования изменений со стороны нервной системы при новой коронавирусной инфекции. Имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по лечению пациентов с ПКС носят преимущественно эмпирический характер, что требует поиска аргументированных подходов к лечению. Несомненный интерес представляет применение нейротрофических и нейропротективных полипептидных лекарственных средств. Полученные результаты проведенного нами исследования дают основание рассматривать применение препарата Целлекс при лечении пациентов с когнитивными нарушениями, обусловленными ХИМ, в качестве перспективного метода лечения.

Благодарность

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

Литература

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188] (Electronic recourse.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (access date: 15.01.2022).
2. Fauci Introduces New Acronym for Long COVID at White House Briefing (Electronic recourse.) URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/946419> (access date: 20.01.2022).
3. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом Дельфийского консенсуса 6 октября 2021 г. (Электронный ресурс.) URL: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1 (дата обращения: 15.01.2022). [Clinical case determination of the condition after COVID-19 by the Delphic consensus method on October 6, 2021. (Electronic recourse.) URL: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1 (access date: 15.01.2022) (in Russ.)].
4. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2021;101:93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
5. Frontera J.A., Lewis A., Melmed K. et al. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:690383. DOI: 10.3389/fnagi.2021.690383.
6. Wyrwich K.W., Yu H., Sato R., Powers J.H. Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community-acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the CAP Burden of Illness Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas.* 2015;6:215–223. DOI: 10.2147/PROM.S85779.
7. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M. et al. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1275–1287. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.
8. Hugon J., Msika E.F., Queneau M. et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022;269:44–46. DOI: 10.1007/s00415-021-10655-x.
9. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P. et al. ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(9):2823–2833. DOI: 10.1007/s00259-021-05215-4.
10. Kanberg N., Simrén J., Edén A. et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBioMedicine.* 2021;70:103512. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103512.
11. Edén A., Simrén J., Price R.W. et al. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem.* 2021;159(1):61–77. DOI: 10.1111/jnc.15459.
12. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога. Поведенческая неврология. 2021;2:14–22. [Zakharov V.V. Postcovid syndrome through the eyes of a neurologist. Behavioral neurology. 2021;2:14–22 (in Russ.)]. DOI: 10.46393/2712-9675_2021_2_14_22.
13. Камчатнов П.П., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(10):636–641. [Kamchatnov P.P., Solov'eva E.Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(10):636–641 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641.
14. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью препарата целлекс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;5:34–39. [Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V. Functional and morphological injuries in focal ischemia of the prefrontal cortex of rats; correction with the help of the drug cellex. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;5:34–39 (in Russ.)].
15. Корсунская Л.Л., Власенко С.В., Давыдова А.А. и др. Изучение влияния препарата целлекс на регенераторные процессы в ткани головного мозга при моделировании паренхиматозного кровоизлияния у животных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;7:73–77. [Korsunskaya L.L., Vlasenko S.V., Davydova A.A. et al. The effect of cellex on regenerative processes in cerebral parenchymal hemorrhage under experimental condition. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;7:73–77 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20181187173.
16. Камчатнов П.П., Измайлов И.А., Умарова Х.Я., Соколов М.А. Результаты применения Целлекса у больных ишемическим инсультом. *Фарматека.* 2015;19:52–57. [Kamchatnov P.P., Izmailov I.A., Umarova H.Ya., Sokolov M.A. Results of the use of Cellex in patients with ischemic stroke. *Pharmateca.* 2015;19:52–57 (in Russ.)].
17. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(1):40–44. [Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on cognitive and speech impairments in the acute stage of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(1):40–44 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151151140-44.
18. Абусева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.П., Умарова Х.Я. Применение препарата Целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни.* 2016;2:29–34. [Abusueva B.A., Evzelman M.A., Kamchatnov P.P., Umarova H.Ya. The use of the drug Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. *Nervous diseases.* 2016;2:29–34 (in Russ.)].

Особенности терапии нейропатии лицевого нерва (паралич Белла) при коморбидных состояниях

К.м.н. Г.В. Алексеевич¹, к.м.н. Г.Ю. Алексеевич^{2,3}, профессор Н.В. Исаева^{2,3}

¹ООО «СК «Арника», Красноярск

²КГБУЗ ККБ, Красноярск

³ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

РЕЗЮМЕ

Распространенность нейропатии лицевого нерва (НЛН) (синонимы: паралич Белла, паралич лицевого нерва) составляет от 20 до 30 человек на 100 тыс. населения, а среди мононейропатий она занимает 2-е место по частоте встречаемости. В 75% случаев НЛН является идиопатической, в 25% случаев — обусловлена вторичными причинами. В ряде случаев НЛН является составляющей синдрома Рамсея — Ханта (множественная нейропатия краниальных нервов на фоне опоясывающего герпеса). В обзоре рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению НЛН с позиций доказательной медицины. Авторы акцентируют внимание читателя на том, что при явной картине НЛН необходим тщательный осмотр пациента, так как прозопарез может быть лишь одним из проявлений другого, жизнеугрожающего заболевания. Во всех случаях при идиопатической НЛН следует назначать гормональные препараты из группы кортикостероидов. Если есть подозрение на вирусную инфекцию, необходимо добавление противовирусных препаратов, таких как ацикловир. Назначение немедикаментозных методов (рефлексотерапия, физиолечение, гимнастика) не показало своего преимущества в отношении скорости восстановления, но и не вызвало ухудшения состояния. Эффективность включения в курс терапии антихолинэстеразных препаратов, витаминов группы В, электролечения сомнительна. Применение этих методов лечения может способствовать развитию осложнений.

Ключевые слова: нейропатия лицевого нерва, паралич Белла, паралич лицевого нерва, лагофтальм, лицевой нерв, прозопарез, осложнения.

Для цитирования: Алексеевич Г.В., Алексеевич Г.Ю., Исаева Н.В. Особенности терапии нейропатии лицевого нерва (паралич Белла) при коморбидных состояниях. РМЖ. 2022;4:38–43.

ABSTRACT

Characteristics of facial neuropathy (Bell's palsy) therapy in comorbid conditions

G.V. Alekseyevich¹, G.Yu. Alekseyevich^{2,3}, N.V. Isaeva^{2,3}

¹"Arnica" Family Clinic LLC, Krasnoyarsk

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk

³Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk

The prevalence of facial neuropathy (FN) (Bell's palsy, facial nerve palsy) ranges from 20 to 30 people per 100 thousand populations, and among mononeuropathies it ranks 2nd in incidence. In 75% of cases, FN is idiopathic. In 25%, FN is due to secondary causes. In some cases, FN is a component of Ramsay Hunt syndrome (multiple neuropathy of cranial nerves during ophthalmic zoster). The review examines modern approaches to the diagnosis and treatment of FN from the standpoint of evidence-based medicine. The authors draw attention on the fact that with an obvious picture of FN, it is necessary to conduct a thorough examination of the patient, since prosoparesis can be only one of the another life-threatening disease manifestations. In all cases of the idiopathic FN, hormonal therapy with the corticosteroid group should be prescribed. If a viral infection is suspected, antiviral drugs such as acyclovir should be added. The prescription of non-drug methods such as reflexology, physiotherapy, facial gymnastics did not show their benefit in the recovery rate, however, they did not cause deterioration in the condition. The efficacy of including anticholinesterase drugs, B vitamins, and electrotherapy in the therapy course is questionable. The use of these treatment methods can contribute to the development of complications.

Keywords: facial neuropathy, Bell's palsy, facial nerve palsy, lagophthalmos, facial nerve, prosoparesis, complications.

For citation: Alekseyevich G.V., Alekseyevich G.Yu., Isaeva N.V. Characteristics of facial neuropathy (Bell's palsy) therapy in comorbid conditions. RMJ. 2022;4:38–43.

ВВЕДЕНИЕ

Эстетика лица оказывает влияние на качество жизни. Нарушения движений мышц лица могут вызвать значительный психологический стресс и отказ от социальной коммуникации [1, 2]. Наиболее часто пациенты сталкиваются с нарушением движений лица при поражении лицевого нерва (ЛН), которое приводит к асимметрии лица и его деформации [1]. Кроме эстетических проблем при нарушении функции ЛН существует опасность развития осложнений, в том числе

офтальмологических. Так, возникновение ретракции верхнего века, формирование контрактур мышц, поднимающих верхнее веко, усугубляет лагофтальм. При снижении секреции слезной железы возможно развитие эрозий, кератитов, помутнение роговицы со значительным снижением зрения, вплоть до его потери, в крайних случаях — развитие эндофтальма и потеря глаза как органа [3].

Распространенность нейропатии лицевого нерва (НЛН) (синонимы: паралич Белла, паралич лицевого нерва) состав-

ляет от 20 до 30 человек на 100 тыс. населения, а среди мононейропатий она занимает 2-е место по частоте встречаемости [3–5]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 45 лет, четких различий по половой принадлежности нет, но стоит учитывать, что беременность увеличивает распространенность до 43 случаев на 100 тыс. Рецидивировать заболевание может в 8–12% случаев [6].

В 75% случаев НЛН является идиопатической, в 25% случаев — обусловлена вторичными причинами (сахарный диабет, преэклампсия, опухоли и т. п.). В ряде случаев НЛН является составляющей синдрома Рамсея — Ханта (множественная нейропатия краниальных нервов на фоне опоясывающего герпеса). Независимо от причины нейропатии у 70% наступает полное выздоровление, однако данные пациенты нуждаются в наблюдении врача [6, 7].

Диагностика нарушений функций ЛН

Целью неврологического осмотра при НЛН является разграничение идиопатической нейропатии и других причин, определение степени слабости лицевой мускулатуры, разграничение симптоматики, требующей применения дополнительных медикаментозных и немедикаментозных методов терапии. С учетом того, что максимальное развитие пареза ЛН происходит в первые 3 дня после начала заболевания и не превышает 1 нед., медленное развитие пареза лицевых мышц (более 2 нед.) или нарушение слуха, вкуса требует настороженности в отношении опухоли основания черепа или околоушной железы [7–9].

Тщательный сбор анамнеза позволяет заподозрить наличие отита, травмы нерва, вирусной инфекции, новообразований и саркоидоза, которые редко проявляются изолированным парезом ЛН, невритом слухового нерва (потеря слуха, звон в ушах, атаксия). В эндемичных районах НЛН может быть ранним проявлением болезни Лайма (до 25% случаев), в этом случае следует обратить внимание на предшествующую лихорадку, мигрирующую эритему, двусторонний паралич ЛН, развившийся сразу или последовательно [7].

Оценить степень поражения позволяет шкала Хауса — Бракмана (ШХБ), которая из-за своей простоты и частоты использования считается «золотым стандартом». Шкала градуируется от 1 (нет нарушения функции нерва) до 6 (тотальный паралич). Также оценка может проводиться с использованием системы Янагихара (Yanagihara grading system), шкал Саннибрука (Sunnybrook scales), шкалы методологического качества Джадада (Jadad score of methodological quality) [5, 7].

При отсутствии отклонений от типичной клинической картины НЛН не рекомендуется применение лабораторных методов диагностики, направленных на выявление инфекций, вызванных вирусом простого герпеса или ветряной оспы, в связи с низкой информативностью. Это указано в рекомендациях Американской академии отоларингологии — хирургии головы и шеи (The American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery, AAO-HNS), Американской академии неврологии (American Academy of Neurology — AAN) и Канадского общества оториноларингологии — хирургии головы и шеи (Canadian Society of Otolaryngology — Head and Neck Surgery, CSO-HNS), Канадской федерации неврологических наук (Canadian Neurological Sciences Federation — CNSF). Также ими не рекомендовано проведение электрофизиологических диагностических процедур при неполном параличе, но при пол-

ном параличе эти обследования считаются оправданными, как и проведение электродиагностики при травматическом повреждении. При НЛН, возникшей впервые, проведение нейровизуализации не рекомендуется. Однако CSO-HNS и CNSF рекомендуют проведение нейровизуализации для исключения новообразования пациентам, у которых не происходит улучшения на фоне проводимого лечения или прогрессирует прозопаз [7, 10].

При подозрении на клещевой боррелиоз следует провести серологическое исследование, но необходимо учесть, что у части пациентов результат будет отрицательным и потребуются повторное тестирование спустя 1–2 нед. Проведение люмбальной пункции при подозрении на болезнь Лайма с периферической НЛН, без подозрения на развитие менингита, не требуется [7].

Электронеуромиография (ЭНМГ) способна выявить ранний блок проведения, оценить потерю аксонов и предоставить доказательства процесса реиннервации [11]. Кроме того, ЭНМГ может помочь спрогнозировать исход НЛН. Е.М. Khedr et al. [12] установили, что пациенты с дегенерацией ЛН менее 50% имели более высокий шанс на полное выздоровление (78,9%), в то время как при дегенерации более 50% вероятность полного восстановления составляла 47,8%. В период с 2008 по 2017 г. американскими исследователями был проведен ретроспективный анализ 106 медицинских карт пациентов с односторонним поражением ЛН в течение 2 нед. от начала заболевания. Использовались следующие методы ЭНМГ: регистрация с носогубной складки, запись с носовой мышцей с определением потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). Авторы сообщили о сопоставимости обеих методик в отношении прогнозирования функционального восстановления в острой фазе паралича ЛН. Отсутствии ПДЕ на ЭНМГ позволяет диагностировать тяжелую дегенерацию и рассматривать вопрос о хирургической декомпрессии нерва [13].

Редкие причины паралича ЛН

К редким причинам НЛН можно отнести синдром Мелькерссона — Розенталя — редкое заболевание соединительной ткани, этиология которого неизвестна. Это заболевание проявляется с детского или раннего взрослого возраста высоким титром антител к рибонуклеопротеинам, с частотой встречаемости 1:1250. Для данного заболевания характерны перемежающийся паралич ЛН, отек лица и наличие врожденных трещин на языке. Паралич может иметь разную выраженность и на разных сторонах лица, описываются продолжительные периоды ремиссии между эпизодами обострения. Тактика лечения схожа с тактикой при идиопатической НЛН, однако восстановление бывает не всегда полное [14–16].

Возбудитель новой коронавирусной инфекции COVID-19 обладает тропностью к рецепторам ACE2, которые экспрессируются в слизистой оболочке полости носа, поражает обонятельный нерв и луковичу и, перемещаясь по аксонам, может достигать ЦНС. Однако на подтверждение связи COVID-19 с неврологическими осложнениями потребуется время и проведение крупных исследований, но можно говорить о том, что COVID-19 может являться толчком к развитию НЛН. Есть клинические наблюдения успешного лечения НЛН при беременности 39 нед. и бессимптомной инфекции COVID-19 у 35-летней жен-

щины. Авторами исключена другая причина заболевания и установлена возможная связь коронавирусной инфекции и паралича Белла, спровоцированная беременностью. Пациентке проведена 10-дневная терапия кортикостероидами, достигнут положительный эффект с последующим естественным родоразрешением. Другие авторы сообщают о развитии периферической НЛН у 32-летнего мужчины с болезнью фон Виллебранда через 28 дней от начала появления респираторной симптоматики [17, 18].

M. Madhusudanan [19] представил клиническое наблюдение развития мигрени с односторонним параличом ЛН на той же стороне головной боли, который проявлялся постоянно при возникновении болевых пароксизмов. При этом другая неврологическая симптоматика во время приступа отсутствовала, по результатам МРТ головного мозга с контрастным усилением сразу после приступа отклонений не выявлено. Последующее назначение пропранолола и топирамата способствовало регрессу симптоматики в следующие 6 мес. (попытка изменения терапии неизменно приводила к возобновлению симптомов).

Очень важно проявить настороженность при двустороннем поражении ЛН (диплегия), хотя оно и встречается достаточно редко — в 0,3–2% случаев от всех параличей ЛН. Причинами двустороннего поражения ЛН являются: сахарный диабет, двусторонняя НЛН, боррелиоз, инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, синдром Гийена — Барре, синдром Миллера — Фишера, саркоидоз, синдром Мебиуса, лейкопения, вирусные инфекции (простой герпес), сифилис, переломы основания черепа, понтинные глиомы, терапия линезолидом, проказа, беременность, энцефалит ствола головного мозга, болезнь Хансена, криптококковый менингит, внутримозговое кровоизлияние, системная красная волчанка, бульбоспинальная мышечная атрофия.

S. Varol et al. [20] провели ретроспективный анализ 17 историй болезни пациентов с двусторонним поражением ЛН. В подавляющем большинстве в дальнейшем выявлялся синдром Гийена — Барре. Реже диагностировали беременность (n=2) и следующие заболевания: энцефалит ствола мозга Биккерстафа (n=1), нейросаркоидоз (n=1), неходжкинскую лимфому (n=1), туберкулезный менингит (n=1), реактивацию вируса простого герпеса [5, 20]. Двустороннее поражение ЛН может быть признаком поражения моста с развитием редкого синдрома «пятнадцати с половиной» ($7+7+1\frac{1}{2}=15\frac{1}{2}$, т. е. диплегия ЛН (седьмая пара с двух сторон (7+7) и полуторный синдром (ипсилатеральный горизонтальный паралич взора — 1, ипсилатеральная межъядерная офтальмоплегия — 1/2)), вариацией

«полуторного синдрома» (возможны горизонтальные движения глаз на стороне поражения, а на противоположной — только отведение), выявление которого при МРТ не всегда возможно в режиме T1 и T2 и требует сочетания режимов DWI и ADC, а развивается он при аномальном кровоснабжении моста [21].

Представлены описания развития НЛН при приеме статинов, такая связь описана тайваньскими учеными S.H. Hung et al. [22]. По результатам исследования «случай — контроль» статистически значимо чаще НЛН развивается у пациентов, принимавших статины, чем в контрольной группе (23,2% против 16,4%, $p < 0,001$). Паралич Белла значительно чаще развивался, если ему предшествовал регулярный прием статинов более 60 дней в течение 6 мес.

ЛЕЧЕНИЕ ПАРАЛИЧА ЛН

Лечение НЛН следует начинать незамедлительно, поскольку отсрочка терапии может явиться причиной формирования контрактур лицевых мышц. Если есть подозрение на болезнь Лайма, следует сразу же начать прием антибиотиков. Антибиотиком первого ряда служит доксициклин, а при его непереносимости возможна замена на амоксициллин (β-лактамы антибиотики). При болезни Лайма прием кортикостероидов не показан [7].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

При идиопатической форме паралича Белла оправдано назначение кортикостероидов (побочные эффекты при назначении кортикостероидов не отличались от таковых у пациентов контрольной группы), что связано с менее тяжелым повреждением нерва. Назначение кортикостероидов эффективно в первые 72 ч от развития заболевания у пациентов в возрасте от 16 лет и старше, а принимать их лучше в утренние часы. Используются различные схемы введения препаратов (см. таблицу) [7, 10, 23–25].

Однако возникает вопрос о дозировке преднизолона. Проведенный метаанализ показал, что начальная дозировка преднизолона 100 мг/сут и более связана с худшим восстановлением в следующие 6 мес., чем начальная дозировка в 50–60 мг/сут [26].

V.B. Madhok et al. [23] выявили, что все пациенты с параличом Белла нуждаются в назначении гормональных препаратов, все дальнейшие исследования в этой области не следует проводить с группой плацебо и необходимо включать группу сравнения с использованием кортикостероидов.

Таблица. Описанные схемы назначения глюкокортикоидов

Лекарственное средство	Начальная доза	Схема снижения дозы	Источник
Преднизолон	По 40 мг/сут в течение 5 дней	Далее снижение на 10 мг 1 раз в 5 дней, общий курс — 20 дней	F. Xia et al. (2011) [24]
Преднизолон	25 мг 2 р/сут, 10 дней	Схема не подразумевает снижения дозировки	J.G. Heckmann et al. (2019) [25]
Преднизолон	60 мг 1 р/сут в течение 5 дней	Снижение на 10 мг с 6-го дня лечения	J.G. Heckmann et al. (2019) [25]
Метилпреднизолон	500 мг однократно внутривенно	Схема не подразумевает снижения дозировки	P. Giri et al. (2015) [27]
Дексаметазон [#]	40 мг внутримышечно 2 дня, затем 40 мг per os — 6 дней	Схема не подразумевает снижения дозировки	J. Finsterer et al. (2012) [6]

Примечание. [#] — описание случая при синдроме Рамсея — Ханта.

В.Р. Giri et al. [27] сравнили результаты лечения у двух групп пациентов ($n=124$): в одной группе пациентам вводили однократно 500 мг метилпреднизолона внутривенно, в другой группе пациенты получали преднизолон 10 дней (60 мг/сут в течение первых 5 дней, с постепенным уменьшением на 10 мг/сут в течение следующих 5 дней) с оценкой через 1 и 3 мес. по ШКБ. Полученные результаты восстановления функции ЛН при приеме преднизолона и метилпреднизолона были схожими, при степени тяжести по ШКБ 2–3 балла восстановление было полным, при степени тяжести 6 баллов восстановление наблюдалось в 20% случаев, а лучший результат был при начале приема в первые 3 дня. J. Finsterer et al. [6] сообщили о положительном эффекте введения дексаметазона 20-летнему пациенту с синдромом Рамсея — Ханта.

Спорной является необходимость добавления противовирусных препаратов при параличе Белла. ААО-HNS допускает использование комбинированной терапии (глюкокортикоидов и противовирусных препаратов) в первые 72 ч с момента появления симптомов для повышения вероятности восстановления функции нерва [10]. В Кокрановском обзоре I. Gagyor et al. [28] сообщается о низком уровне доказательств эффективности комбинации противовирусных препаратов с кортикостероидами в сравнении с одними только кортикостероидами (риск неполного восстановления: ОР 0,82, 95% ДИ 0,57–1,17; 2 исследования, $n=98$; $\chi^2=0,72$, $p=0,40$), вне зависимости от степени тяжести, также низкий уровень доказательств получен при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией кортикостероидами при тяжелой степени паралича Белла. Применение противовирусных препаратов не показало преимущества ни в сравнении с кортикостероидами, ни в сравнении с плацебо. Умеренного качества доказательства показали большую эффективность комбинированного лечения кортикостероидами с противовирусными препаратами при формировании осложнений паралича Белла, чем при лечении только кортикостероидами. Более поздний анализ этих же авторов [29] показал, что сочетание кортикостероидов с противовирусными препаратами не влияет или оказывает незначительное влияние на частоту полного выздоровления в сравнении с одними только кортикостероидами. Представлены доказательства эффективности применения кортикостероидов по сравнению с только противовирусными препаратами, показано, что комбинация кортикостероидов с противовирусными препаратами более эффективна, чем плацебо или отсутствие лечения, только противовирусные препараты не показали преимущества перед плацебо. Комбинация противовирусных препаратов и кортикостероидов уменьшала поздние осложнения паралича Белла по сравнению с применением только кортикостероидов [29]. Целесообразно назначать кортикостероиды при НЛН, если не подтверждена герпесвирусная инфекция, только пациентам с тяжелым параличом. Препаратом выбора для проведения противовирусной терапии является валацикловир в дозе по 1 г каждые 8 ч в течение 7 дней или ацикловир в дозе 400 мг 5 р/сут в течение 7 дней [7, 8].

Использование глюкокортикоидов дает однозначно положительный эффект у пациентов без сопутствующих заболеваний. Однако наличие коморбидной патологии вызывает опасение и ограничивает диапазон используемых методов. К числу наиболее частых коморбидных патологий при параличе Белла относится сахарный диабет. J.G. Heckmann et al. [25] указали, что назначение глюкокор-

тикоидов при сахарном диабете возможно и даже вызывает лучшее восстановление (97% — при использовании глюкокортикоидов против 58% у пациентов, у которых глюкокортикоиды не использовались). Однако следует учитывать, что пациентам с сахарным диабетом будет требоваться более тщательный контроль уровня глюкозы крови.

Методы лечения с недостаточной доказательной базой

J.H. Sin et al. [10] и S.J. Kim [30] провели анализ использования нимодипина при травматическом поражении ЛН. Нимодипин для восстановления функции нерва применяется с учетом его нейропротективного действия, способности уменьшать апоптоз и восстанавливать аксоны в перехватах Ранвье, но использование нимодипина считается off-label.

Учитывая отсутствие единого мнения исследователей и четких алгоритмов терапии НЛН, в клинической практике продолжают использовать методики лечения с недостаточной доказательной базой. Логичным кажется использование антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), представителями которых являются неостигмина метилсульфат и ипидакрин, которые стимулируют нервную-мышечную передачу. Однако нет ни одного крупного исследования по оценке эффективности данных препаратов. Проведенное в 2004 г. исследование с включением 78 пациентов показало положительную динамику при использовании данной группы препаратов. Однако объем выборки вызывал сомнения, данные были представлены описательными терминами, статистическая значимость результатов сконцентрирована на данных электромиографии, а мощности исследования (использован уровень значимости $p=0,05$, однако при сравнении 3 групп необходимо использовать $p=0,001$) в данном случае было явно недостаточно. Следовательно, назначение АХЭП для терапии данного заболевания сомнительно [8].

Лечение пациентов с коморбидной патологией и осложнениями

Особой осторожности требует развитие НЛН у беременных. Причинами развития НЛН у данной категории пациенток могут быть склонность к отекам, гиперкоагуляция, преэклампсия, артериальная гипертензия. При беременности возможно назначение глюкокортикоидов, но под строгим контролем уровня глюкозы в крови. Противовирусные препараты таким пациенткам могут быть назначены при необходимости их добавления в курс терапии. Ведение беременных должно проводиться в стационаре и под строгим наблюдением акушера-гинеколога [24, 31]. В своем обзоре J. Portelinha et al. [32] подтвердили, что прогноз осложнений при беременности хуже и лечение должно быть начато как можно раньше, хотя и имеется более высокий риск.

Офтальмологические осложнения остаются одной из самых серьезных проблем при параличе ЛН. К таким осложнениям относятся лагофтальм, экспозиционная кератопатия, сухость глаза. Для защиты глаз необходимо утром и вечером пользоваться глазными мазями для предотвращения высыхания роговицы. Офтальмолог должен принимать непосредственное участие в лечении пациента с НЛН. В острой фазе приоритетом должно быть обеспечение адекватной защиты роговицы. Интенсивность вмешательства зависит от степени поражения. Другие методы лечения

включают: заклеивание века на ночь, инъекцию ботулотоксина, тарзорафию, имплантаты века, склеральные контактные линзы и пальпебральную пружину [3, 5, 31–33].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В лечении НЛН закономерно встает вопрос о включении в реабилитационный процесс электростимуляции (ЭС), учитывая способности данной методики увеличивать сократимость мышц и мышечную массу. Однако существует опасность aberrантной реиннервации и развития синкинезий. Исследователи из Jena University Hospital (Германия) провели ретроспективный анализ историй болезни с 2005 по 2019 г. пациентов с денервацией лицевых мышц одной половины лица после реконструкции ЛН и пациентов без реконструктивной хирургии, всем пациентам проводилась ЭС. Авторы пришли к выводу об отсутствии отрицательного влияния ЭС на восстановление функции ЛН, увеличение неправильной иннервации, отмечалось меньшее развитие синкинезий после спонтанного восстановления. Однако авторы отметили отсутствие стандартизированного протокола проведения ЭС [34].

Отсутствие значимых результатов применения ЭС при НЛН может быть связано с сильно различающимся ветвлением последнего. А. Raslan et al. в 2017 г. [35] проводили ЭС каждой ветви ЛН с видеозаписью и последующей независимой оценкой и выявили отсутствие единого функционального распределения ветвей ЛН для определенного мимического движения, показав, что стимуляция всех ветвей височно-лицевого отдела может привести к закрытию глаза, а стимуляция ветвей шейно-лицевого отдела вызовет реакцию в средней части лица, вокруг рта. Необходима индивидуальная оценка для стимулирования необходимых периферических ветвей. К схожим выводам пришли исследователи из Тулузского университета (Франция) в 2019 г. [35–37].

К другим методам реабилитации НЛН можно отнести зеркальную терапию (*mirror therapy*) и терапию двигательных образов (*motor imagery*). Т. Paolucci et al. [38] отметили положительный результат при анализе данных 22 пациентов, которым проводилась зеркальная терапия и терапия двигательных образов в сравнении с традиционной терапией. Через 4 мес. наблюдались значительные и стойкие результаты в экспериментальной группе.

Оценку воздействия акупунктуры провели Р. Li et al. [39]. Оценка эффективности метода проводилась по результатам метаанализа 14 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1541 человека. Однозначного вывода об эффективности данной методики авторы сделать не смогли из-за неоднородности исследований и высокого риска ошибок, а также отсутствия данных об осложнениях. В более позднем метаанализе, проведенном R. Zhang et al. (2019) [40], не было выявлено явное преимущество метода акупунктуры перед медикаментозным лечением, но сообщалось об уменьшении сроков лечения при использовании иглоукалывания (также отмечалось низкое качество и неоднородность исследований).

Как решить вопрос о необходимости подключения лечебной физкультуры к восстановлению функции ЛН? L.M. Pereira et al. [41] провели метаанализ 132 исследований и сделали однозначный вывод об эффективности данной методики. Ранее L.J. Teixeira et al. [42] на основании обзора по эффективности (3 исследования (n=294) по эффективности ЭС, 3 исследования (n=253) по эф-

фективности лечебной физкультуры) не выявили значительного улучшения в сравнении с контрольной группой. Авторы пришли к выводу об отсутствии значительной пользы или вреда от такого воздействия. Эта же группа авторов в 2011 г. конкретизировала результаты обзора на основании анализа большего количества данных (12 исследований, из них 4 были посвящены изучению эффективности ЭС, 3 — эффективности лечебной физкультуры, 5 — эффективности сочетания физиотерапии с иглоукалыванием). Авторы пришли к заключению об отсутствии доказательств значимой пользы или вреда от физиотерапевтических методик: низкий уровень доказательств эффективности индивидуальных упражнений при средней тяжести заболевания и хроническом течении; данные низкого качества о влиянии упражнений на предотвращение последствий острой НЛН. В обоих исследованиях говорится о необходимости проведения рандомизированных контролируемых испытаний с высоким уровнем доказательности [43].

В период с 2005 по 2012 г. итальянскими исследователями был проведен анализ восстановления функции ЛН при параличе Белла 4–5-й степени по ШХБ у 94 пациентов, у части из которых применялась реабилитация по методу проприоцептивной нейромышечной фасциляции (*proprioceptive neuromuscular facilitation, PNF*) Кабата в течение 7 дней. Вероятность улучшения на 3 пункта по ШХБ при исходно 5-й степени, по полученным данным, была выше в группе PNF (ОШ 17,73, 95% ДИ 5,72–54,98, $p < 0,001$). Пациенты с включением метода PNF при 4-й степени тяжести по ШХБ имели существенно больше шансов на улучшение на 3 пункта по ШХБ, чем пациенты, не получавшие реабилитационное лечение (ОШ 64,25, 95% ДИ 0,65–660,41, $p < 0,001$) [44]. На наш взгляд, данное исследование требует уточнений с более равномерным распределением первоначальных групп по количеству участников и степени тяжести. Чрезмерно высокое ОШ с достаточно широким ДИ, акцент в контрольной группе не на личный осмотр врачом, а на самодиагностику пациента требуют критического подхода к интерпретации результатов.

Кинезиотейпирование может применяться в лечении НЛН, поскольку стимулирует кожные механорецепторы, за счет чего происходит увеличение проприоцептивной обратной связи, подтягивает кожу, увеличивает кожные складки, способствует снижению давления в окружающих нервных тканях, увеличивает кровообращение и лимфоток. Кинезиотейпирование может увеличивать возбудимость двигательной единицы, если направление натяжения совпадает с направлением сокращения мышцы. Однако это утверждение требует подтверждения в исследованиях [45].

ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЛН

Развитие синкинезий (нежелательные движения лица), гипертонуса лицевых мышц, гиперкинезов (чрезмерные движения) — одно из нежелательных осложнений спонтанной регенерации нервов. При таких осложнениях достичь значительного улучшения можно при использовании ботулинотерапии, альтернативой которой служит хирургическое лечение [5, 9].

Применение хирургических методов лечения НЛН рассматривается как крайняя мера. Консультация пластического хирурга возможна не ранее 4 нед. от начала заболевания при отсутствии положительной динамики [46].

Каков прогноз и на какие сроки наступления выздоровления следует ориентироваться при НЛН? Прежде всего, восстановление функции ЛН зависит от степени выраженности паралича лицевой мускулатуры. У пациентов с частичным параличом полное восстановление ЛН происходит в 94% случаев. Чем моложе пациент, тем лучше прогноз. Для пожилых пациентов и пациентов с тяжелым прозопазом исход менее благоприятен. Отсутствие терапии в 20–30% случаев влечет неполное восстановление. В 5% случаев остаются тяжелые последствия. Начало лечения в первые 72 ч обеспечивает более полное восстановление; у большинства пациентов, получающих терапию преднизолоном, через 3 нед. наблюдается улучшение. В 10% случаев возможен рецидив заболевания в течение 10 лет [5, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейропатия лицевого нерва является диагнозом исключения и при классическом течении не требует дополнительных методов обследования. Обоснованным является назначение кортикостероидов с последующим наблюдением за пациентом. При неэффективности такого лечения необходимо проводить дальнейший поиск ее причин. При подозрении на вирусную инфекцию возможно назначение в начале лечения противовирусных препаратов, но совместно с кортикостероидами. Подключение немедикаментозных методов воздействия для лучшего восстановления, возможно, и не вызовет ухудшения состояния пациента. При стойком парезе ЛН длительностью более 3 мес. необходимо консультирование пластического хирурга, но как альтернатива консультированию или при появлении гипертонуса лицевых мышц, гиперкинезов и синкинезий необходимо применение ботулинотерапии.

Литература

1. Nellis J.C., Ishii M., Byrne P.J. et al. Association Among Facial Paralysis, Depression, and Quality of Life in Facial Plastic Surgery Patients. *JAMA Facial Plast Surg*. 2017;19(3):190–196. DOI: 10.1001/jamafacial.2016.1462.
2. Воробьев А.А., Македонова Ю.А., Александрова Е.С., Писарева Е.Е. Анатомические компоненты улыбки. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). 2020;4(3):6–15. [Vorobiev A.A., Makedonova Yu.A., Alexandrina E.S., Pisareva E.E. Anatomical components of a smile. *Russian journal of operative surgery and clinical anatomy*. 2020;4(3):6–15 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/operhirurg202040316.
3. Гущина М.Б., Терещенко А.В., Мальков С.А. Офтальмологические проявления паралича лицевого нерва. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(3):116–120. [Gushchina M.B., Tereshchenko A.V., Mal'kov S.A. Ophthalmic manifestations of facial nerve palsy. *The Russian annals of ophthalmology*. 2018;134(3):116–120 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20181343116.
4. Свистушкин В.М., Славский А.Н. Невропатия лицевого нерва: современные подходы к диагностике и лечению. *PMЖ*. 2016;4:280–285. [Svistushkin V.M., Slavskiy A.N. Neuropathy of the facial nerve: modern approaches to diagnosis and treatment. *RMJ*. 2016;4:280–285 (in Russ.)].
5. Finsterer J., Bachtir A., Niedermayr A. Favorable Outcome of Ramsay Hunt Syndrome under Dexamethasone. *Case Rep Med*. 2012;2012:247598. DOI: 10.1155/2012/247598.
6. Finsterer J. Management of peripheral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(7):743–752. DOI: 10.1007/s00405-008-0646-4.
7. Garro A., Nigrovic L.E. Managing Peripheral Facial Palsy. *Ann Emerg Med*. 2018;71(5):618–624. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.08.039.
8. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р. и др. Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с невропатией лицевого нерва. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;2(96):59–67. [Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Ramazanov G.R. et al. Modern approaches to the treatment and rehabilitation of patients with facial neuropathy. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2020;2(96):59–67 (in Russ.)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-59-67.
9. Butler D.P., Morales D.R., Johnson K., Nduka C. Facial palsy: when and why to refer for specialist care. *Br J Gen Pract*. 2019;69(688):579–580. DOI: 10.3399/bjgp19X706541.
10. Kim S.J., Lee H.Y. Acute Peripheral Facial Palsy: Recent Guidelines and a Systematic Review of the Literature. *J Korean Med Sci*. 2020;35(30):e245. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e245.
11. Prud'hon S., Kubis N. La paralysie faciale périphérique a frigore [Bell's palsy]. *Rev Med Interne*. 2019;40(1):28–37. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.03.011.

12. Khedr E.M., Abo El-Fetoh N., El-Hammady D.H. et al. Prognostic role of neurophysiological testing 3–7 days after onset of acute unilateral Bell's palsy. *Neurophysiol Clin*. 2018;48(2):111–117. DOI: 10.1016/j.neucli.2018.02.002.
13. Andresen N.S., Zhu V., Lee A. et al. Electrodiagnostic testing in acute facial palsy: Outcomes and comparison of methods. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(5):928–935. DOI: 10.1002/lio2.458.
14. Opala G., Krzystanek E., Siuda J., Pilch-Kowalczyk J. Zespół Melkerssona-Rosenthala jako rzadka przyczyna nawracającego porażenia nerwu twarzewego [Melkersson-Rosenthal syndrome as a rare cause of recurrent facial nerve palsy]. *Neurol Neurochir Pol*. 2005;39(4):335–338. PMID: 16096940.
15. Selge C., Danek A. Recurring Facial Nerve Palsy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(41):701. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0701.
16. Jasinska D., Boczon J. Melkersson-Rosenthal syndrome as an early manifestation of mixed connective tissue disease. *Eur J Med Res*. 2015;20:100. DOI: 10.1186/s40001-015-0192-7.
17. Figueiredo R., Falcão V., Pinto M.J., Ramalho C. Peripheral facial paralysis as presenting symptom of COVID-19 in a pregnant woman. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):e237146. DOI: 10.1136/bcr-2020-237146.
18. Casas E., Barbosa A., Rubio-García E. et al. Parálisis facial periférica aislada en un paciente con COVID-19 [Isolated peripheral facial paralysis in a patient with COVID-19]. *Rev Neurol*. 2020;71(1):40–41. DOI: 10.33588/rn.7101.2020229.
19. Madhusudanan M. Facial paretic migraine — A rare migraine variant. *Neurol India*. 2016;64(2):328–330. DOI: 10.4103/0028-3886.177624.
20. Varol S., Ozdemir H.H., Akil E. et al. Facial diplegia: etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(12):998–1001. DOI: 10.1590/0004-282X20150174.
21. Li M., Li X., Liu L. et al. A case report of the rare fifteen-and-a-half syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14553. DOI: 10.1097/MD.00000000000014553.
22. Hung S.H., Wang L.H., Lin H.C., Chung S.D. Association between statin use and Bell's palsy: a population-based study. *Drug Saf*. 2014;37(9):735–742. DOI: 10.1007/s40264-014-0212-5.
23. Madhok V.B., Gagyor I., Daly F. et al. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD001942. DOI: 10.1002/14651858.
24. Xia F., Han J., Liu X. et al. Prednisolone and acupuncture in Bell's palsy: study protocol for a randomized, controlled trial. *Trials*. 2011;12:158. DOI: 10.1186/1745-6215-12-158.
25. Heckmann J.G., Urban P.P., Pitz S. et al. The Diagnosis and Treatment of Idiopathic Facial Paresis (Bell's Palsy). *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(41):692–702. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0692.
26. Fujiwara T., Namekawa M., Kuriyama A., Tamaki H. High-dose Corticosteroids for Adult Bell's Palsy: Systematic Review and Meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2019;40(8):1101–1108. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002317.
27. Giri P., Garg R.K., Singh M.K. et al. Single dose intravenous methyl prednisolone versus oral prednisolone in Bell's palsy: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(2):143–147. DOI: 10.4103/0253-7613.153419.
28. Gagyor I., Madhok V.B., Daly F. et al. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001869. DOI: 10.1002/14651858.
29. Gagyor I., Madhok V.B., Daly F., Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD001869. DOI: 10.1002/14651858.CD001869.pub9.
30. Sin J.H., Shafeeq H., Levy Z.D. Nimodipine for the treatment of otolaryngic indications. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(18):1369–1377. DOI: 10.2146/ajhp170677.
31. Evangelista V., Gooding M.S., Pereira L. Bell's Palsy in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(11):674–678. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000732.
32. Portelinha J., Passarinho M.P., Costa J.M. Neuro-ophthalmological approach to facial nerve palsy. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29(1):39–47. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.09.009.
33. Lee S., Lew H. Ophthalmologic Clinical Features of Facial Nerve Palsy Patients. *Korean J Ophthalmol*. 2019;33(1):1–7. DOI: 10.3341/kjo.2018.0010.
34. Puls W.C., Jarvis J.C., Ruck A. et al. Surface electrical stimulation for facial paralysis is not harmful. *Muscle Nerve*. 2020;61(3):347–353. DOI: 10.1002/mus.26784.
35. Raslan A., Volk G.F., Möller M. et al. High variability of facial muscle innervation by facial nerve branches: A prospective electrostimulation study. *Laryngoscope*. 2017;127(6):1288–1295. DOI: 10.1002/lary.26349.
36. De Bonneze G., Vergez S., Chaput B. et al. Variability in facial-muscle innervation: A comparative study based on electrostimulation and anatomical dissection. *Clin Anat*. 2019;32(2):169–175. DOI: 10.1002/ca.23081.
37. Raslan A., Guntinas-Lichius O., Volk G.F. Altered facial muscle innervation pattern in patients with postparetic facial synkinesis. *Laryngoscope*. 2020;130(5):E320–E326. DOI: 10.1002/lary.28149.
38. Paolucci T., Cardarola A., Colonnelli P. et al. Give me a kiss! An integrative rehabilitative training program with motor imagery and mirror therapy for recovery of facial palsy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(1):58–67. DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05757-5.
39. Li P., Qiu T., Qin C. Efficacy of Acupuncture for Bell's Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(5):e0121880. DOI: 10.1371/journal.pone.0121880.
40. Zhang R., Wu T., Wang R. et al. Compare the efficacy of acupuncture with drugs in the treatment of Bell's palsy: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(19):e15566. DOI: 10.1097/MD.00000000000015566.

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

Тромбэктомия при инсульте головного мозга

В.Е. Авдеева^{1,2}, Д.М.Н. А.С. Котов¹

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является ведущей причиной неврологической инвалидности и занимает 4-е место среди причин смертности взрослого населения. Поэтому важным моментом эффективной помощи пациентам с ОНМК является своевременная реперфузионная терапия. Внедрение эндоваскулярных методик в лечение пациентов с острым ишемическим инсультом в виде механической тромбэктомии, селективного тромболитического лечения открыло новую эру в современной неврологии. В статье представлено описание двух клинических наблюдений с успешным применением механической тромбэктомии у пациенток женского пола с ишемическим инсультом старше 70 лет. У обеих пациенток в экстренном порядке, в течение 6 ч от начала ОНМК по ишемическому типу, из-за наличия противопоказаний к проведению системного тромболитического лечения была выполнена механическая тромбэктомия с использованием стент-ретриверов второго поколения и аспирационной методики. Выполненные на этапе обследования перфузионные КТ и МРТ позволили четко визуализировать зону пенумбры, превосходящую по размерам ядро инфаркта. В обоих случаях результатом своевременно проведенного вмешательства стал регресс неврологической симптоматики, что подтверждает эффективность данного метода лечения и целесообразность его использования у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, фибрилляция предсердий, тромбоэкстракция, тромбэктомия, стент-ретривер, системная тромболитическая терапия, пенумбра.

Для цитирования: Авдеева В.Е., Котов А.С. Тромбэктомия при инсульте головного мозга. РМЖ. 2022;4:44–50.

ABSTRACT

Thrombectomy in stroke

V.E. Avdeeva^{1,2}, A.S. Kotov¹

¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

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

Cerebrovascular accident (CVA) or stroke is the leading underlying condition of neurological disorder and ranks 4th among the causes of adult mortality. Thus, timely reperfusion therapy is an important method of effective care for patients with stroke. The administration of endovascular techniques in the treatment of patients with acute ischemic stroke in the form of mechanical thrombectomy and selective thrombolysis has opened a new era in modern neurology. The article describes two clinical cases with the successful use of mechanical thrombectomy in female patients older than 70 years with ischemic stroke. In both patients, mechanical thrombectomy using second-generation stent retrievers and aspiration techniques was performed urgently, within 6 hours from the onset of ischemic stroke due to the presence of contraindications to systemic thrombolysis. CT and MRI perfusions performed at the examination stage made it possible to clearly visualize the penumbra, which is larger than the infarct area. In both cases, the result of timely intervention was a regression of neurological symptoms, which confirms the efficacy of this treatment method and the feasibility of its use in elderly and senile patients.

Keywords: cerebrovascular accident, stroke, atrial fibrillation, thromboextraction, thrombectomy, stent retriever, systemic thrombolytic therapy, penumbra.

For citation: Avdeeva V.E., Kotov A.S. Thrombectomy in stroke. RMJ. 2022;4:44–50.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение мозгового кровообращения — это состояние, при котором происходит критическое уменьшение кровотока в мозге, приводящее к ишемии клеток. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в артериальном русле возникает вследствие ишемии и/или кровоизлияния. В патогенезе ОНМК по ишемическому типу выделяют 5 патогенетических подтипов по классификации TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [1]: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии, инсульт неустановленной этиологии. Успех лечения ОНМК во многом зависит от своевременности постановки диагноза.

Диагностика ОНМК по ишемическому типу в артериальном русле головного мозга

После стабилизации витальных функций большое значение приобретает коррекция артериального давления (АД), содержания глюкозы в крови, температуры тела пациента. Неврологический осмотр помогает определить тяжесть инсульта по шкале NIHSS.

Нейроваскулярная визуализация показана всем пациентам с подозрением на ОНМК:

- ♦ КТ или МРТ головного мозга с контрастированием;
- ♦ перфузионная КТ или МРТ;
- ♦ КТ- или МР-ангиография, субтракционная ангиография;
- ♦ ультразвуковые методы исследования сосудов головы и шеи.

Компьютерная томография позволяет выявлять как выраженные ишемические повреждения головного мозга, так и ранние признаки инфаркта. Для простой и надежной оценки с целью определения ранних ишемических изменений в бассейне средней мозговой артерии (СМА) на КТ головного мозга был разработан метод ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) [2]. Оценка по шкале ASPECTS рассчитывается на основе двух стандартных осевых срезов на КТ головного мозга (на уровне таламусов и базальных ганглиев, роstralнее базальных ганглиев). При этом бассейн СМА делится на 10 областей: 3 области находятся в подкорковых структурах, 7 областей — в коре головного мозга. При отсутствии поражения области ставится 1 балл, при ранних ишемических изменениях балл не ставится. Метод ASPECTS можно с большой точностью применять при перфузионной КТ и КТ-ангиографии. Также данный метод был принят для оценки степени ишемии на изображениях, получаемых при МРТ в режиме DWI.

КТ-ангиография. Коллатеральный кровоток по пиаальным артериям головного мозга можно оценить с помощью многофазной КТ-ангиографии. Наличие от умеренного до хорошего пиаального коллатерального кровообращения может использоваться как критерий отбора пациентов для механической тромбэктомии [3].

Перфузионная КТ. Методика предусматривает проведение серии КТ-сканирований после внутривенной болюсной инъекции КТ-контраста. Используя программное обеспечение, можно создать карты, показывающие перфузию мозга. Анализ кинетики болюса КТ-контраста позволяет оценить: внутричерепной объем крови (ВЧОК, CBV), мозговой кровоток (МК, CBF), среднее время прохождения (СВП, МТТ), время достижения максимума (ВДМ, ТТР). Эти карты полезны для оценки размера зоны инфаркта и пенумбры, клетки которой потенциально могут быть спасены.

Магнитно-резонансная томография. Несоответствие изображений, полученных в режимах DWI и FLAIR, относится к доказательствам острого инфаркта, при этом на изображениях DWI область поражения гиперинтенсивна, а на изображениях FLAIR — изоинтенсивна. Это свидетельствует о простотии не более 4,5 ч от начала ОНМК, что может служить критерием отбора пациентов для лечения, у которых неизвестно время от начала ОНМК [4].

Новые протоколы сверхбыстрой МРТ-визуализации могут сократить время сбора данных, необходимых для обычной МРТ [5].

МР-ангиография с контрастным усилением обеспечивает более высокое качество визуализации крупных внутричерепных сосудов по сравнению с более устоявшейся техникой времяпролетной ангиографии.

Перфузионная МРТ, выполняемая в перфузионно-взвешенном режиме (PWI), служит для количественной оценки контрастного вещества, достигающего ткани мозга после внутривенного болюса, аналогично перфузионной КТ, описанной выше.

Режим PWI полезен для выявления ишемических областей мозга с критически низкой перфузией. Напротив, DWI позволяет получить доказательства необратимого ишемического повреждения (некроза, т. е. ядра инфаркта), а не ишемии. Несоответствие площадей очагов поражения (большой — в режиме PWI) свидетельствует о наличии подлежащей спасению мозговой ткани (т. е. ишемической полутени) и успешно используется в качестве критерия отбора пациентов для реперфузионной терапии [6].

Еще одним методом визуализации перфузии с помощью МРТ является мечение артериального спина (ASL) без использования контрастного вещества. Визуализация с помощью ASL в течение 24 ч после появления симптомов ОНМК может выявить дефекты перфузии и несовпадения перфузии (ASL) и диффузии (DWI) [7].

Цифровая субтракционная ангиография остается «золотым стандартом» оценки сосудов головного мозга при определении степени артериального стеноза и обнаружения васкулопатии или сосудистых мальформаций, а также является неотъемлемой частью эндоваскулярного лечения.

Ультразвуковые методы исследования сосудов головы и шеи (УЗИ брахиоцефальных артерий и транскраниальная доплерография) позволяют оценить состояние крупных экстра- и интракраниальных сосудов и могут быть эффективно использованы для отбора пациентов на реперфузионную терапию, а также для контроля реперфузии после тромболитической терапии [8].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОНМК ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ

Методы реперфузионной терапии включают:

- ♦ системную тромболитическую терапию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [9];
- ♦ механическую тромбэктомию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [9];
- ♦ селективный тромболизис (метод не имеет большой доказательной базы);
- ♦ ультразвуковой тромболизис (сонотромболизис) (метод лечения находится в стадии исследований) [10];
- ♦ применение антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов, например тирофибана (метод находится в стадии исследований) [11];
- ♦ электростимуляцию крылонебного ганглия, что увеличивает коллатеральный кровоток (метод лечения находится в стадии исследований) [12].

Тромболитическая терапия и тромбоэкстракция проводятся у лиц 18 лет и старше. Для пациентов младше 18 лет отсутствует необходимая доказательная база для данных методов лечения. Возраст старше 80 лет не является абсолютным противопоказанием к системной тромболитической терапии и механической тромбэктомии. Вопрос о проведении системного тромболизиса у таких пациентов должен решаться в индивидуальном порядке, с учетом предполагаемого риска [13].

СИСТЕМНАЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Для данной терапии применяются препараты с доказанной эффективностью — алтеплаза, тенектеплаза. Процедура может проводиться в течение 3–4,5 ч от начала ОНМК. При превышении данного времени вред от процедуры будет превышать пользу.

Системный тромболизис не проводят, если выявляются обширные области очевидной гиподенсивности по данным КТ головного мозга, соответствующие инфаркту, а также при наличии признаков внутричерепного кровоизлияния. Другое исследование, обязательное для всех пациентов перед началом внутривенного введения алтеплазы, — определение уровня глюкозы в крови, так как гипергликемия может ингибировать фибринолиз [14]. По имеющимся данным, тенектеплаза не уступает по эффективности и безопасности алтеплазе [15].

В течение как минимум первых 24 ч после системного тромболизиса следует избегать применения антикоагулянтов и антиагрегантов. Пациенту показано снижение уровня липидов с помощью высокоинтенсивной терапии статинами, начатой как можно раньше. После системного тромболизиса, если в дальнейшем не планируется проведение механической тромбэктомии, рекомендована антитромботическая терапия.

СЕЛЕКТИВНАЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Селективный тромболизис проводится, когда превышено время «терапевтического окна» для системного тромболизиса, в пределах 6 ч от начала ОНМК в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА), 12 ч — в вертебрально-базиллярной системе [16, 17]. Доза алтеплазы при селективном тромболизисе значительно ниже дозы, используемой при системном тромболизисе [16].

МЕХАНИЧЕСКАЯ ТРОМБЭКТОМИЯ

Тромбэктомия проводится при неэффективности тромболитической терапии, превышении времени «терапевтического окна» для тромболитической терапии, при противопоказаниях к тромболитической терапии в пределах первых суток от начала ОНМК [9].

Перед тромбэкстракцией рекомендуется проводить системный тромболизис, не проводя долгую оценку эффективности последнего. Было показано, что доля успешной реканализации после совместного использования системного тромболизиса и тромбэктомии по сравнению с эффектом от изолированного тромболизиса повышалась в 1,6 раза [18]. По мнению некоторых авторов, большинство используемых в настоящее время критериев отбора для механической тромбэктомии являются лишь предикторами результата, а не истинными критериями отбора [19].

Для механической тромбэктомии можно использовать устройства для катетерной аспирации и/или стент-ретривер второго поколения. Оценка реперфузии проводят с помощью шкалы mTICI: первоначальной целью является достижение реперфузии 2b или 3-й степени. После механической тромбэктомии, так же как и после системного тромболизиса, рекомендована антитромботическая терапия.

Представляем два клинических наблюдения успешного проведения механической тромбэктомии у пациенток старше 70 лет.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациентка, 89 лет, с длительным анамнезом гипертонической болезни, диффузным кардиосклерозом, постоянной формой фибрилляции предсердий (брадисистолический вариант) и синдромом Морганьи — Адамса — Стокса поступила в кардиохирургическое отделение для замены имплантированного электрокардиостимулятора (ЭКС) в связи с истощением элемента питания. Показатели коагулограммы крови соответствовали нормальным значениям. После замены ЭКС пациентке был назначен эноксапарин натрия по 0,4 мл подкожно 2 р/сут. Также пациентка получала антигипертензивную терапию.

На 4-й день от замены ЭКС после подъема АД до 200/100 мм рт. ст. у пациентки появились слабость мышц левой половины лица, девиация языка влево, дизартрия, слабость мышц левой руки (сила в проксимальном отделе составляла 3 балла, в дистальном — 2 балла), паралич мышц левой ноги, небольшое снижение сухожильных рефлексов с левых конечностей. Несмотря на появление вялости и адинамии, сознание оставалось ясным. Оценка по шкале NIHSS составила 10 баллов.

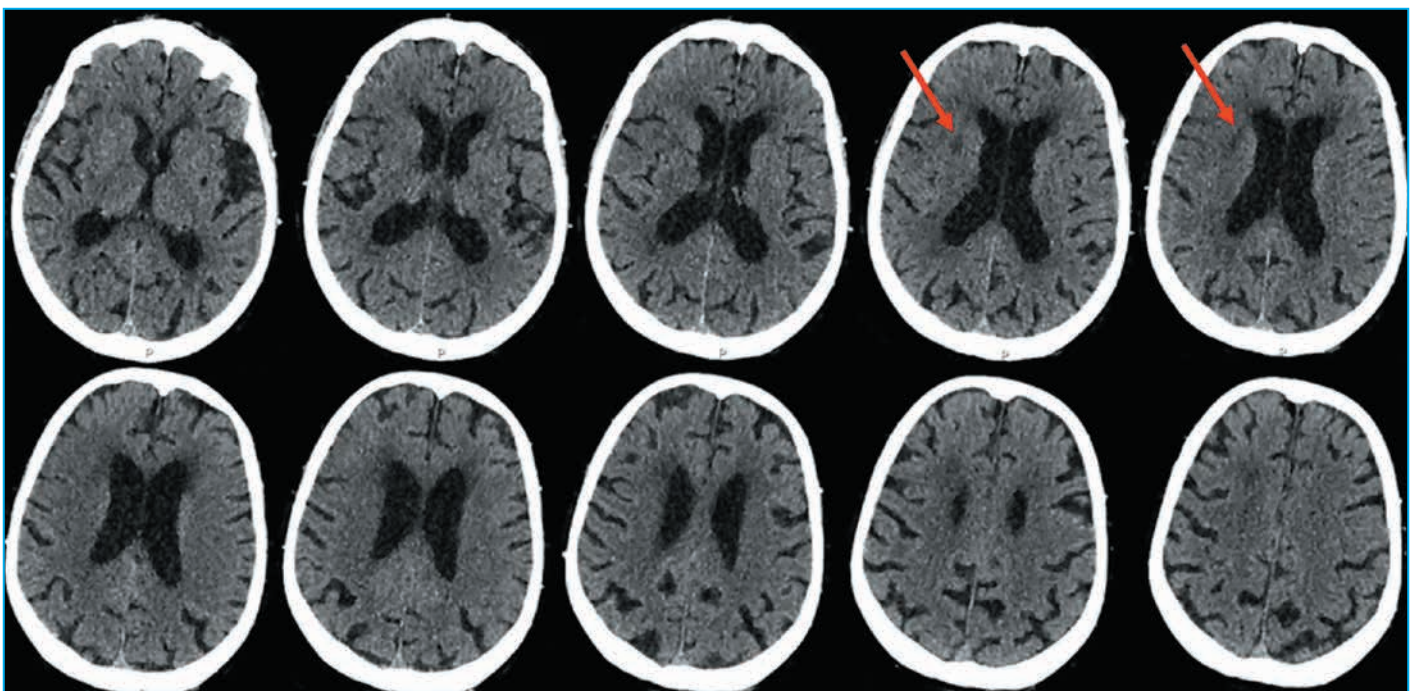


Рис. 1. Данные КТ головного мозга пациентки 1.

С обеих сторон в лобно-теменных областях перивентрикулярно определяется снижение плотности белого вещества головного мозга. Также отмечается слабовыраженное снижение плотности, преимущественно белого вещества, на уровне лобной доли справа. На уровне подкорковых структур справа имеются очаги слабо пониженной плотности (указаны стрелками). Ликворная система головного мозга расширена

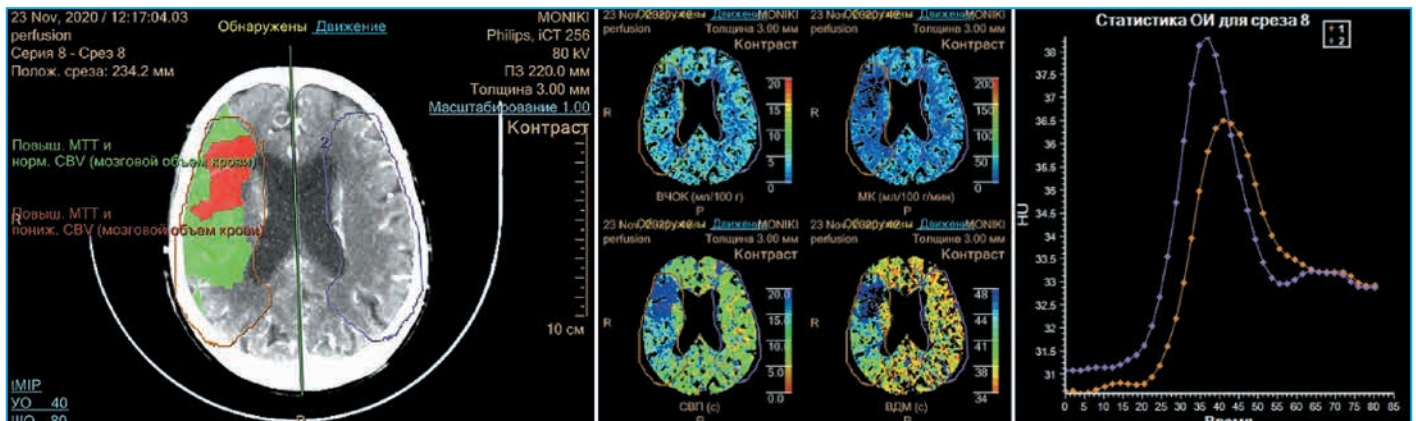


Рис. 2. Данные перфузионной КТ головного мозга пациентки 1.

По результатам измерения показателей перфузии зона пенумбры (отмечено на КТ-снимке зеленым цветом) преобладает над зоной ядра, т. е. инфаркта (на КТ-снимке отмечено красным цветом). Выделены области исследования (ОИ) в правом (под цифрой 1, выделено оранжевым цветом) и левом (под цифрой 2, выделено фиолетовым цветом) полушариях. Отмечаются асимметрия показателей за счет сокращения объема и скорости кровотока (ВЧОК и МК), а также увеличение времени прохождения крови в правой гемисфере (СВП). Для ОИ1 ВЧОК составляет 2,83 мл / 100 г, МК — 12,90 мл / 100 г/мин, СВП — 16,33 с, ВДМ — 25,96 с, для ОИ2 — 3,10 мл / 100 г, 23,99 мл / 100 г/мин, 9,73 с и 36,26 с соответственно. График отражает перфузию ОИ1 (оранжевый цвет) и ОИ2 (фиолетовый цвет)

После внутривенного введения сульфата магния АД снизилось до 170/90 мм рт. ст. Пациентке в срочном порядке проведена КТ головного мозга (рис. 1).

Следующим этапом были выполнены КТ-ангиография и перфузионная КТ (рис. 2). При КТ-ангиографии правая СМА дистальнее сегмента М2 не контрастировалась, отдельные ветви ее на этом уровне прослеживались. На уровне проксимальных отделов брахиоцефального ствола была обнаружена атеросклеротическая бляшка, обусловившая сужение просвета более чем на 50%. Также были обнаружены изгибы в брахиоцефальных артериях справа.

Таким образом, у пациентки имелась окклюзия дистальных отделов (сегмента М2) СМА справа с КТ-картиной ОНМК в острой стадии по ишемическому типу в правой гемисфере большого мозга в бассейне правой СМА. Подтип инсульта по TOAST определен как атеротромботический.

С учетом наличия обширной зоны пенумбры, выявленной окклюзии на уровне сегмента М2 СМА справа, грубого неврологического дефицита, времени от появления симптомов менее 6 ч, противопоказаний к системному тромболизису пациентке было показано проведение тромбоэкстракции в срочном порядке.

Эндоваскулярная тромбэктомия выполнена с использованием стента-ретривера и аспирационного метода. Подместной анестезией проведена пункция правой общей бедренной артерии по Сельдингеру, селективная катетерная ангиография (рис. 3А), по результатам которой выявлена окклюзия сегмента М1 правой СМА. Была выполнена механическая реканализация окклюзии сегмента М1 правой СМА. В сегментах М2 и М3 окклюзированной СМА был раскрыт стент-ретривер и выполнена тромбоэкстракция с получением макрофрагментов тромба. При промежуточной ангиографии данных за восстановление кровотока в СМА не получено. Далее в тромбированном сегменте СМА была выполнена вакуумная аспирация тромба с получением макрофрагментов тромба. При ангиографии отмечалась реканализация одной из двух ветвей СМА. Для второй окклюзированной ветви СМА также была выполнена вакуумная аспирация и получены макрофрагменты тромба. При контрольной ангиографии отмечалось полное восстановление кровотока по правой СМА (рис. 3В).

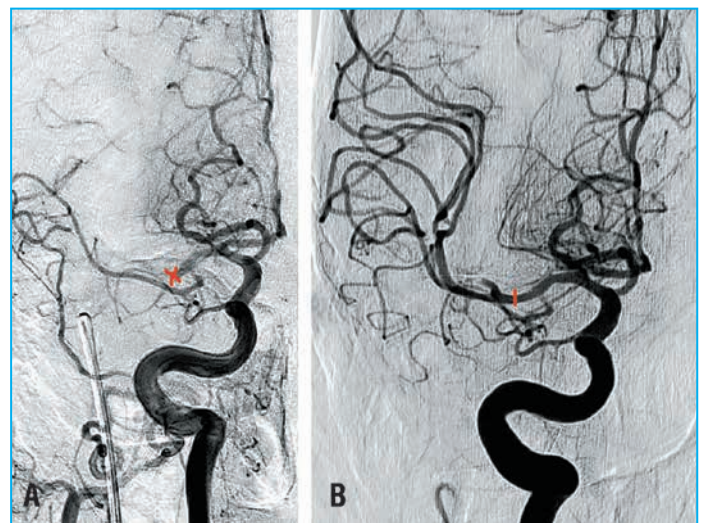


Рис. 3. Данные субтракционной ангиографии правой СМА пациентки 1.

А — до тромбоэкстракции: выявлена окклюзия сегмента М1 правой СМА с кровотоком по ТICI 0; В — после тромбоэкстракции: полное восстановление кровотока по ТICI 3 без признаков экстравазации. Крестиком обозначено место окклюзии артерии, линией — место восстановленного кровотока

Спустя 1 нед. от тромбоэкстракции при неврологическом осмотре выявлялись небольшое повышение тонуса в левых конечностях по спастическому типу, гипестезия левых конечностей; сила мышц в левой руке составляла 3 балла, в левой ноге — 2 балла; не было выявлено слабости мимических мышц, лицо было симметричным. Оценка по шкале NIHSS составляла 6 баллов.

Таким образом, несмотря на возраст пациентки, проведенная тромбоэкстракция имела положительный эффект и не имела осложнений.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка, 71 год, страдает брадисистолией, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, гипертонической болезнью. За 4 года и за 1 год до поступления у пациентки были ишемические инсульты в бассейне ле-

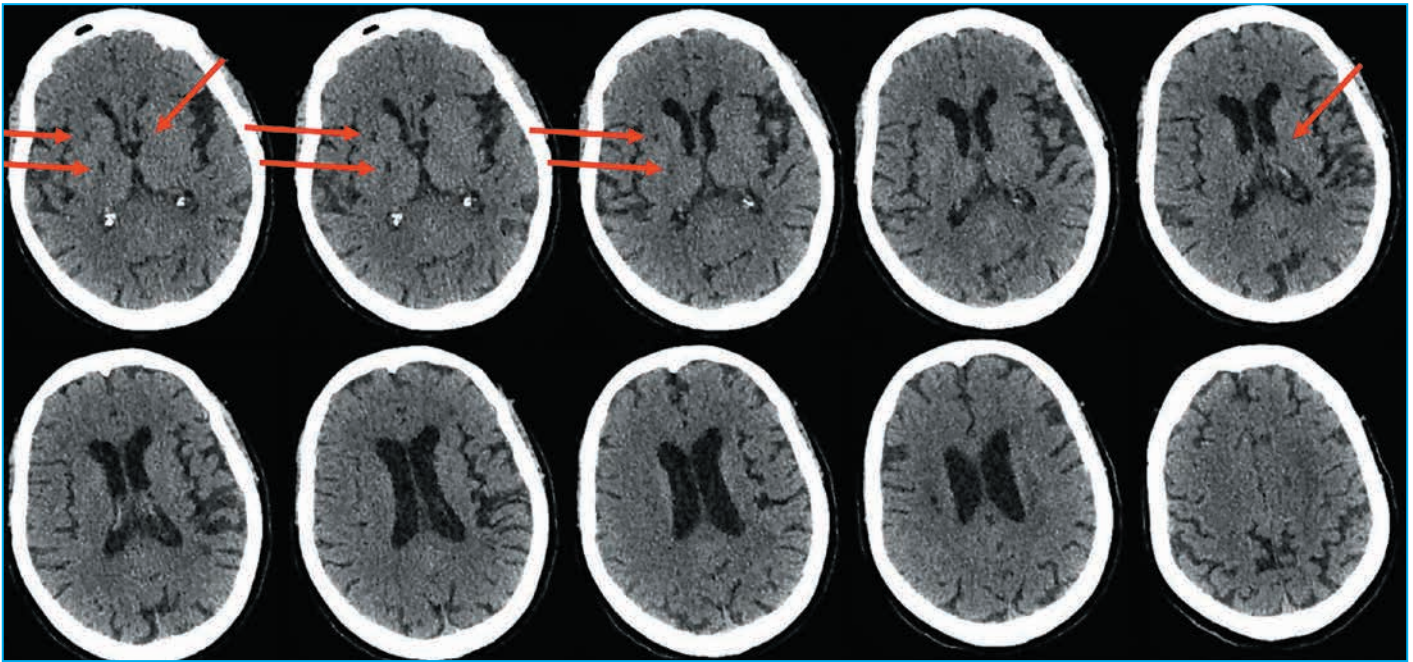


Рис. 4. Данные КТ головного мозга пациентки 2.

В проекции базальных ядер с обеих сторон визуализируются очаги и участки пониженной плотности, близкой к ликворной, без четких контуров и границ (указаны стрелками). Перивентрикулярно (больше слева) определяется снижение плотности белого вещества головного мозга. Также отмечается слабовыраженное снижение плотности, преимущественно белого вещества, на уровне правой теменно-височной области. Боковые желудочковые системы асимметричны, левый — несколько шире. Наружное субарахноидальное пространство и борозды на уровне обеих гемисфер головного мозга расширены

вой САМ: при первом ОНМК у пациентки отмечались эфферентная моторная афазия, псевдобульбарная дизартрия, дисфагия, легкий правосторонний гемипарез; при втором ОНМК у пациентки появилось нарушение речи. Причиной настоящей госпитализации стало резкое ухудшение состояния с эпизодом потери сознания без судорог, урикации или прикуса языка. После выхода из данного состояния у пациентки отмечалось оглушение, затем нарушилась речь, выросли псевдобульбарные симптомы, появилась слабость в ногах, АД составляло 160/95 мм рт. ст.

При неврологическом осмотре отмечались асимметрия глазных щелей $D < S$, парез взора вверх, девиация языка влево, дизартрия, дисфагия. Сила в левых конечностях составляла 5 баллов, в правых — 4. Была обнаружена асимметрия сухожильных рефлексов с конечностями $D > S$. При проведении пальценосовой пробы отмечалось двустороннее мимопопадание. Также были выявлены гипестезия правой половины лица, гиперестезия правой руки. Оценка по шкале NIHSS составила 7 баллов.

Пациентке были проведены КТ головного мозга (рис. 4), КТ-ангиография (рис. 5), перфузионная КТ (рис. 6).

Данные КТ соответствовали картине ОНМК в острой стадии по ишемическому типу в правой гемисфере большого мозга в бассейне правой ЗМА. Также были обнаружены последствия предыдущих нарушений мозгового кровообращения в виде очагов и участков пониженной плотности в обеих гемисферах головного мозга, окклюзия правой ВСА. Пациентка имела противопоказания к проведению системного тромболизиса из-за приема оральных антикоагулянтов (ривароксабан) для профилактики тромбоемболических осложнений фибрилляции предсердий. С учетом риска нарастания неврологического дефицита, данных об окклюзии правой ЗМА от уровня сегмента P2, преобладания зоны пенумбры над зоной некроза пациентке было показано проведение тромбэкстракции по жизненным показаниям.

Выполнена селективная катетерная ангиография с доступом через лучевую артерию по Сельдингеру с местной анестезией. При церебральной ангиографии была выявлена острая окклюзия сегмента P1 правой ЗМА с кровотоком по ТАСI 0 (рис. 7). Также отмечалась хроническая окклюзия правой ВСА (в соответствии с данными КТ-ангиографии). Контрастирование правого интракраниального каротидного бассейна осуществлялось через хорошо развитые ЗСА и ПСА.

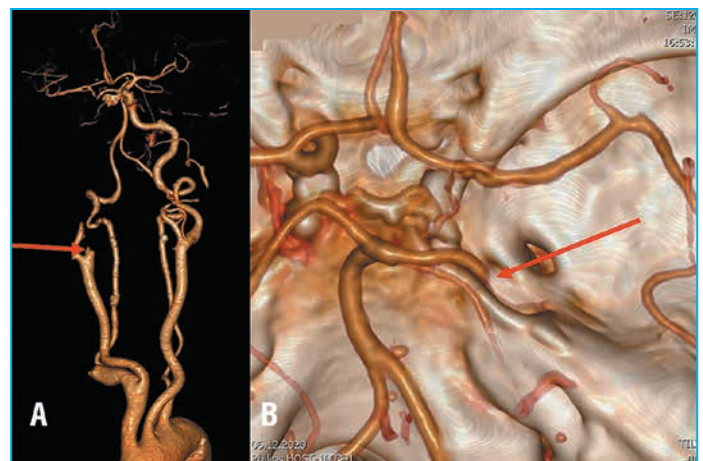


Рис. 5. Данные КТ-ангиографии ветвей дуги аорты (А) и Виллизиева круга (В) пациентки 2.

А — правая ВСА окклюзирована на уровне устья (указано стрелкой). В других брахиоцефальных сосудах выраженных стенозов, обусловленных атеросклеротическими бляшками, нет. Левая позвоночная артерия отходит от дуги аорты. Отмечается извитость брахиоцефальных сосудов; В — правая задняя мозговая артерия (ЗМА) от уровня сегмента P2 не контрастируется (указано стрелкой). Передняя соединительная артерия (ПСА), обе задние соединительные артерии (ЗСА) визуализируются, последние — асимметричные ($D > S$). Отмечается асимметрия сегментов передней мозговой артерии ($D > S$)

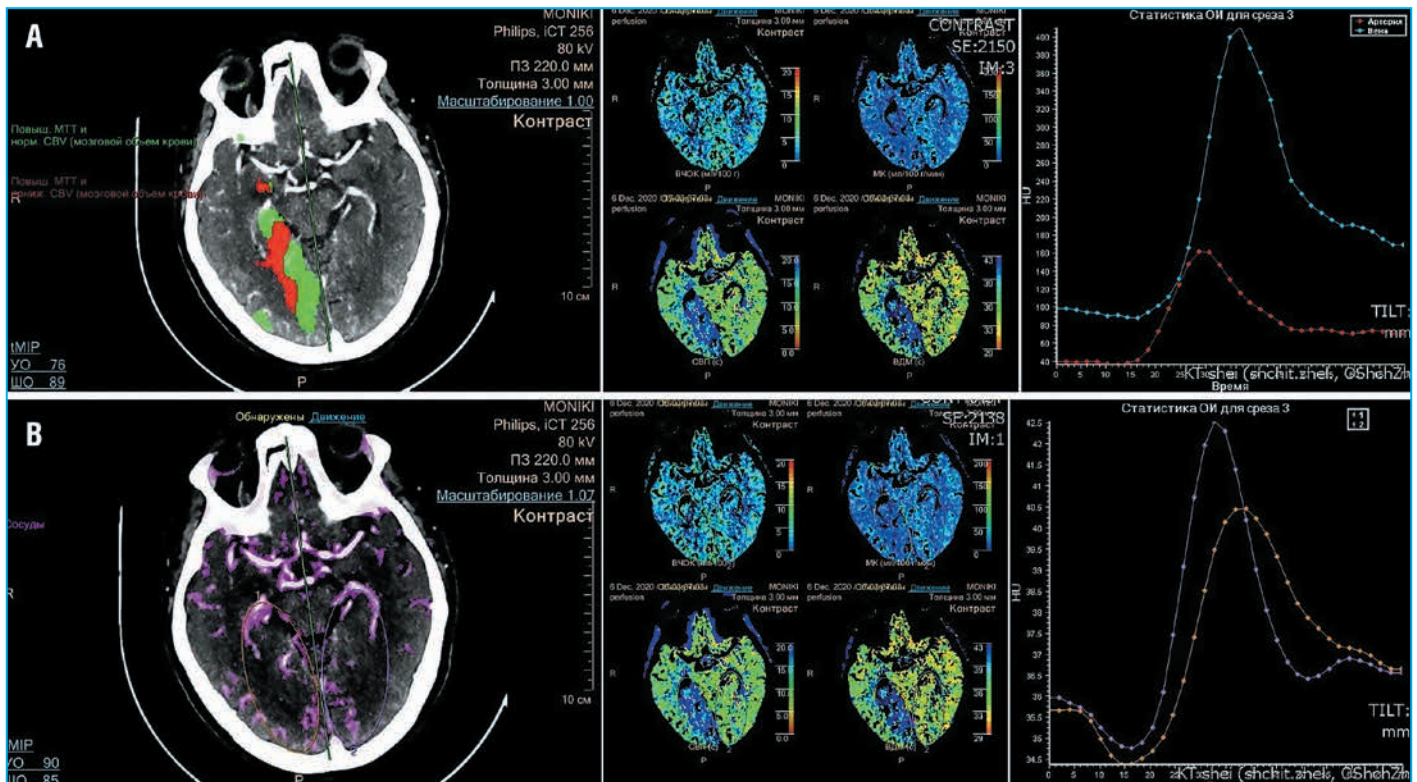


Рис. 6. Данные перфузионной КТ головного мозга пациентки 2.

А — по результатам измерений показателей перфузии зона пенумбры, т. е. ишемии (отмечено зеленым цветом), преобладает над зоной ядра (инфаркта (отмечено красным цветом); В — выделены ОИ в правом (под цифрой 1, выделено оранжевым цветом) и левом (под цифрой 2, выделено фиолетовым цветом) полушариях: отмечается асимметрия показателей перфузии на уровне базальных ядер за счет сокращения объема и скорости кровотока (ВЧОК и МК), а также увеличение времени прохождения крови в правой гемисфере (СВП). Для ОИ1 ВЧОК составляет 2,89 мл / 100 г, МК — 13,57 мл / 100 г/мин, СВП — 17,20 с, ВДМ — 33,75 с, для ОИ2 — 2,96 мл / 100 г, 20,41 мл / 100 г/мин, 11,76 с и 31,34 с соответственно. График отражает перфузию ОИ1 (оранжевый цвет) и ОИ2 (фиолетовый цвет)

Затем пациентке проведена эндоваскулярная тромбэктомия с использованием аспирационного метода. Под местной анестезией выполнена пункция правой общей бедренной артерии по Сельдингеру для последующей механической реканализации сегмента P1 правой ЗМА. В дистальных отделах окклюзированной ЗМА в тромбированном сегменте была проведена прямая аспирация тромба через катетер дистального доступа. При промежуточной ангиографии отмечались реканализация проксимального сегмента ЗМА и признаки дистальной окклюзии двух ветвей ЗМА (рис. 8).

Была выполнена механическая реканализация окклюзии мелкой ветви ЗМА проводником, благодаря чему был получен антеградный кровоток. Определялись признаки окклюзии дистального сегмента мелкой ветви ЗМА. Далее были выполнены механическая реканализация второй крупной окклюзированной ветви ЗМА проводником и вакуумная аспирация тромба с получением макрофрагментов тромба. При контрольной ангиографии отмечалось практически полное восстановление кровотока по правой ЗМА с кровотоком по ТICI 2b, без признаков экстравазации (рис. 8В).

На следующий день после тромбэктомии при неврологическом осмотре констатировали симметрию глазных щелей, полный объем движений глазных яблок, расположение языка по средней линии, увеличения силы в правой ноге до 5 баллов. Оценка по шкале NIHSS составила 3 балла, что подтверждало эффективность тромбозэкстракции. На 2-й день после эндоваскулярного вмешательства положительная динамика выражалась в увеличении силы в правой руке до 5 баллов, отсутствии чувствительных нарушений

и миопопадания при пальценосовой пробе. При проведении КТ головного мозга отмечалось появление небольшого очага геморрагической плотности размером до 5 мм на уровне базальных ядер справа без смещения срединных структур. Таким образом, тромбэктомия имела у данной пациентки, несмотря на ее возраст, положительный эффект.

Обсуждение

Одной из причин ишемического инсульта является тромбоземболическая окклюзия артерий головного мозга, приводящая к нарушению мозгового кровотока с возможным необратимым повреждением нервной ткани

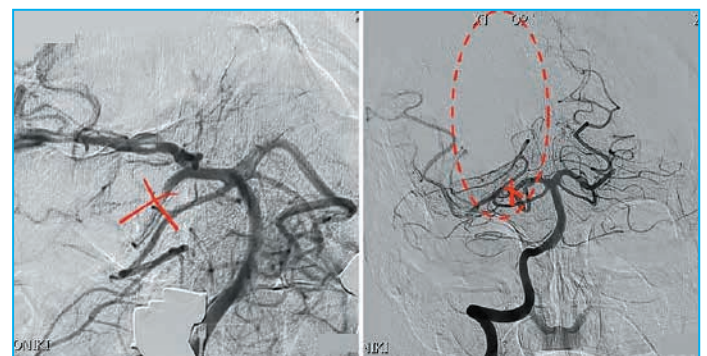


Рис. 7. Данные субтракционной ангиографии артерий вертебрально-базиллярной системы пациентки 2 перед эндоваскулярной тромбэктомией.

Крестиками обозначены места окклюзии артерии, пунктирной линией выделена область ветвей ЗМА

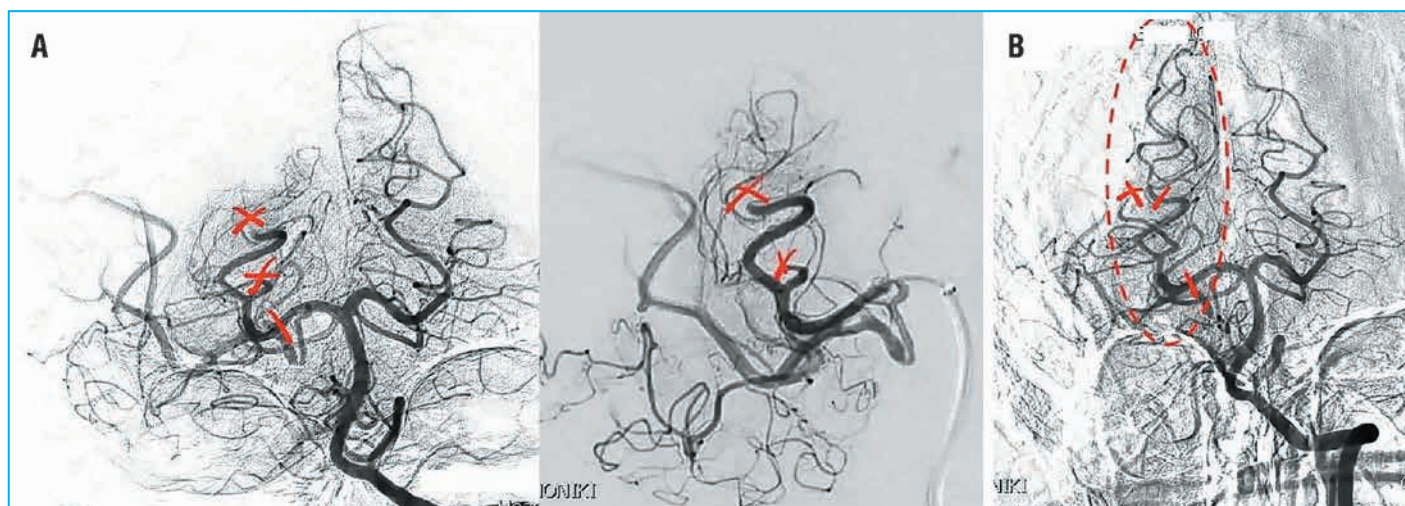


Рис. 8. Данные субтракционной ангиографии артерий вертебрально-базиллярной системы пациентки 2 в процессе эндоваскулярной тромбэктомии (А) и после окончания вмешательства (В).

Крестиками обозначены места окклюзии артерии, красной линией — место восстановленного кровотока, пунктирной линией выделена область ветвей ЗМА

[20]. Механическая тромбэктомия устраняет окклюзию, физически удаляя тромб с помощью эндоваскулярных подходов [21]. Широкое признание эффективности механической тромбэктомии в лечении острого инсульта произошло несколько лет назад, когда были опубликованы клинические исследования, демонстрирующие преимущества этой методики в течение нескольких часов после появления симптомов инсульта (с использованием в основном стент-ретриверов второго поколения) [22]. При выполнении механической тромбэктомии необходимо помнить об осложнениях: возможна перфорация сосуда, реперфузионное кровотечение. Однако в метаанализе HERMES было показано, что риск реперфузионного кровотечения в целом относительно низкий (4,4% в группе эндоваскулярной тромбэктомии против 4,3% в контрольной группе) [23]. Поэтому комбинированный подход к эндоваскулярной терапии с использованием стент-ретриверов и аспирации является наиболее эффективным способом достижения быстрой и полной реперфузии поврежденного очага [22].

Механическая тромбэктомия проводится при окклюзии крупной мозговой артерии в бассейне ВСА, подтвержденной ангиографическими методами. Для тромбозэкстракции в крупных артериях вертебрально-базиллярной системы нет достаточной доказательной базы, но имеющиеся исследования свидетельствуют об эффективности данной процедуры [24]. Перфузионные КТ и МРТ позволяют отбирать пациентов с небольшой зоной инфаркта и большой зоной пенумбры, которым тромбозэкстракция может помочь, в том числе при позднем «терапевтическом окне», т. е. 6–24 ч после начала ОНМК. В исследовании SELECT когортный проспективный анализ 105 пациентов показал, что у людей с большой зоной инфаркта (до 100 мл) также может наблюдаться благоприятный исход после механической тромбэктомии [25].

В представленных нами клинических наблюдениях был продемонстрирован положительный эффект от механической тромбэктомии в течение 6 ч от начала ОНМК по ишемическому типу. Наше наблюдение согласуется с результатами многих исследований. Так, многоцентровое клиническое исследование в Нидерландах (2014 г.) продемонстрировало, что при окклюзии артерий бассейна ВСА

внутриартериальное лечение, проводимое в течение 6 ч от начала ОНМК, является безопасным и дает положительный эффект. Среди данных пациентов механическая тромбэктомия проводилась в 83,7% случаев [26].

В представленных нами клинических наблюдениях механическая тромбэктомия с положительным эффектом была выполнена пациенткам старше 70 лет, что подтверждает целесообразность использования этого метода у данной когорты пациентов. Соответствующий вывод согласуется с результатами исследования, упомянутого выше, где отсутствовала разница в эффективности лечения среди лиц младше и старше 80 лет [26]. Другое многоцентровое клиническое исследование продемонстрировало эффективность эндоваскулярного лечения у пациентов всех возрастов [3]. Метаанализ [23] подтвердил положительный эффект механической тромбэктомии у пациентов 80 лет и старше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы значительно увеличилась доля пациентов, у которых острый ишемический инсульт можно лечить с помощью современных эндоваскулярных технологий. Успешная реканализация и низкая частота осложнений при механической тромбэктомии при ОНМК позволяют использовать этот метод лечения у пациентов пожилого и старческого возраста. Самая большая проблема, с которой сталкиваются специалисты в настоящее время, связана не с протоколами визуализации или техникой лечения ОНМК, а с организацией помощи при инсульте: как доставить пациента в нужную больницу в кратчайшие сроки.

Несмотря на развитие новых способов терапии пациентов с ОНМК, необходимо помнить, что изначально должны доминировать меры, направленные на профилактику возможных осложнений, а не на излечение пациентов, так как реперфузионная терапия спасает клетки в зоне пенумбры, но не может оживить погибшие нейроны в зоне инфаркта. Поэтому наибольший эффект может быть достигнут лишь при проведении профилактических мер до возникновения ОНМК.

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

Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов

26 марта 2022 г. в Москве состоялся экспертный совет, посвященный возможностям повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии. Большое внимание экспертов было уделено терапевтическим возможностям препарата Брейнмакс®, который представляет собой инновационное лекарственное средство российского производства в виде фиксированной комбинации двух молекул: этилметилгидроксипиридина сукцината и мельдония.

Для цитирования: Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. РМЖ. 2022;4:51–54.

Possibilities of improving the efficacy of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive disorders and asthenic syndrome of various etiologies: Expert Committee resolution

On March 26, 2022, an Expert Committee was held in Moscow on the possibilities of improving the efficacy of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive disorders and asthenic syndrome of various etiologies. Much attention of experts was paid to the therapeutic possibilities of Brainmax®, which is an innovative national drug in the form of a fixed combination of two molecules: ethylmethylhydroxypyridine succinate and meldonium.

For citation: Danilov An.B., Danilov Al.B. Possibilities of improving the efficacy of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive disorders and asthenic syndrome of various etiologies: Expert Committee resolution. RMJ. 2022;4:51–54.

Цель мероприятия: разработка стратегии повышения эффективности терапии пациентов с когнитивными нарушениями, астеническим синдромом, ОНМК с помощью современного комбинированного препарата Брейнмакс®, определение места нового лекарственного средства в терапии вышеуказанных заболеваний и обсуждение вектора дальнейших клинических исследований.

Основанием для заключения совета экспертов послужили представленные на заседании эпидемиологические данные, результаты завершенных исследований эффективности и безопасности лекарственного препарата Брейнмакс®, имеющиеся данные литературы о фармакологических эффектах компонентов препарата, а также высказанные в ходе обсуждения экспертные мнения. По результатам проведенных в ходе совещания научных докладов и дискуссии эксперты пришли к консенсусу:

1. Астенический синдром — один из наиболее часто встречающихся синдромов в клинической практике любого врача. В популяции частота хронической формы астении, или синдрома хронической усталости, достигает 2,8%, а на первичном приеме — 3%. Астения относится к полиморфным синдромам. Помимо слабости и утомляемости, как правило, отмечаются и другие расстройства, среди которых наиболее частыми являются нарушения когнитивных функций [1]. При этом когнитивные расстрой-

ства (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти) могут быть следствием наличия или прогрессирования соматических заболеваний, в частности сосудистых поражений и развития состояний, связанных с ишемией, что диктует необходимость как можно более раннего начала лечения.

Можно выделить паттерны развития как астенического синдрома, так и когнитивных нарушений различного генеза, связанные с гипоксией и гипоксемией, влекущие за собой энергодефицит нейрональных структур, ослабление биосинтеза макроэргических соединений, нарушение тканевого дыхания и активацию процессов свободнорадикального окисления с последующим повреждением нейрональных и митохондриальных мембран клеток [2].

Одним из способов решения может рассматриваться применение комбинированных нейрометаболических препаратов комплексного действия, соединяющих несколько терапевтических эффектов, в том числе антиоксидантный, ноотропный, противоишемический, антигипоксический, вазодилатирующий, стресс-протективный и др.

2. В настоящее время накоплен богатый клинический опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) и мельдония. ЭМГПС сочетает в себе фармакологические эффекты янтарной кис-

- лоты и структурного аналога витамина В₆. Механизм действия препарата ЭМГПС определяется его антиоксидантным и мембранопротективным действием. Мельдоний — структурный аналог γ-бутиробетаина, относится к группе цитопротекторов/антигипоксантов, обеспечивает защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Данные о механизме действия, фармакологических эффектах, фармакокинетике, терапевтической эффективности и профиле безопасности препаратов позволяет предполагать их комбинацию как одну из наиболее перспективных в лечении астенического синдрома, различных когнитивных нарушений, острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, а также неврологических последствий перенесенной коронавирусной инфекции [3–10].
- 3. Широкий спектр фармакологических эффектов вышеописанных компонентов, реализуемый на трех уровнях — нейрональном, сосудистом и метаболическом, — лежит в основе нейропротективного, нейроактивирующего, а также нейровосстановительного эффектов лекарственного препарата Брейнмакс®. При этом сочетание мельдония и ЭМГПС, объединенных в единой лекарственной форме, приводит к синергическому фармакодинамическому взаимодействию двух компонентов, что повышает нейропротективную активность лекарственного средства.** При применении комбинированного лекарственного препарата Брейнмакс® оказываемые антиамнестический, противогипоксический, антиоксидантный и противоишемический эффекты двух действующих веществ превосходят фармакологический эффект каждого из компонентов, применяемых в отдельности [11, 12]. Действие препарата направлено на оптимизацию работы клетки, восстановление процессов доставки кислорода в саму клетку и его потребления даже в условиях вынужденной гипоксии.
 - 4. Вне зависимости от патогенеза когнитивных расстройств необходимо устранение нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, определяющих развитие деструктивных изменений в нейронах.** Терапевтическая стратегия должна включать коррекцию церебральной перфузии, системной гемодинамики, энергетического метаболизма и обмена нейромедиаторов. Классическим способом комбинированной нейропротекции является сочетание антиоксиданта и нейромедиаторного препарата [13]. **Компоненты препарата Брейнмакс® обеспечивают стабилизацию уровня эндогенных антиоксидантов, активацию рецепторов ацетилхолина, улучшение передачи нервного сигнала и повышение когнитивных функций у пациентов.**
 - 5. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой.** Основное место среди ОНМК занимают ишемические инсульты. Ежегодно ишемические инсульты поражают от 5,6 млн до 6,6 млн человек и уносят 4,6 млн жизней, в том числе и в России, где ежегодная смертность от инсультов — одна из самых высоких в мире: 175 смертей на 100 тыс. населения. Постинсультная инвалидизация занимает в РФ первое место среди всех причин инвалидизации. К труду возвращаются 20% лиц, перенесших инсульт, при том что одна треть из них — люди трудоспособного возраста. Актуальным остается вопрос повышения выживаемости больных с ОНМК и снижения степени инвалидизации после перенесенного события [14–16].
 - 6. В рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях показано, что лекарственный препарат Брейнмакс® по сравнению с монокомпонентами (мельдонием и ЭМГПС) оказывает более выраженное положительное влияние на состояние пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах, повышая уровень дееспособности и мобильности пациентов, значительно уменьшая выраженность когнитивных нарушений и улучшая неврологический статус.** Терапия комбинированным препаратом Брейнмакс® характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, в частности, не было отмечено местнораздражающего действия препарата [17, 18].
 - 7. Ишемический инсульт возникает вследствие острой фокальной церебральной ишемии, вызывающей определенную последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, что может приводить как к обратимым, так и необратимым тканевым нарушениям.** Раннее начало нейропротективной терапии в комплексном лечении пациентов с церебральной патологией имеет решающее значение в минимизации степени повреждения головного мозга. Комбинированный лекарственный препарат Брейнмакс® обладает выраженным нейропротективным действием, способствующим предотвращению формирования патологического ишемического каскада, возникающего в центральной нервной системе на фоне острой и хронической цереброваскулярной недостаточности. **Обосновано как можно более раннее включение лекарственного препарата Брейнмакс® в схемы терапии церебральных сосудистых катастроф для минимизации повреждающего биохимического воздействия на клетки, профилактики вторичных повреждений головного мозга и генерализации системной воспалительной реакции** [13–16]. Целесообразным является проведение клинических исследований, оценивающих влияние комбинированного лекарственного препарата на маркеры положительного прогноза и факторы риска повторных сосудистых катастроф.
 - 8. Нейрональная протекция направлена на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга.** Одним из механизмов нейропротекции служит прерывание быстрых процессов некротической смерти клеток, связанных с деятельностью глутамат-кальциевого каскада. Второе направление нейропротекции — уменьшение выраженности «отдаленных последствий» ишемии: окислительного стресса, активации микроглии, дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции, трофической дисфункции и апоптоза, лежащих в основе отсроченной смерти клеток нервной ткани.

- Сочетание фармакологических эффектов компонентов лекарственного препарата Брейнмакс® позволяет реализовать оба вышеописанных механизма нейропротекции: снижение глутаматной нейротоксичности за счет влияния мельдония на NR2- и NR3-рецепторы и нормализацию энергетического метаболизма клеток мозга за счет активации анаэробного гликолиза, антиоксидантного действия ЭМГПС и улучшения циркуляции крови в очаге ишемии. Таким образом, **является обоснованным раннее применение препарата Брейнмакс® у пациентов с различными формами нарушений мозгового кровообращения** [19, 20].
9. Проблема низкой приверженности рекомендованной терапии среди пациентов с когнитивными нарушениями является особенно актуальной, так как, затрудняя лечение основного заболевания, не позволяет добиться поставленных целей [21]. Форма фиксированной комбинации лекарственного препарата Брейнмакс® обеспечивает снижение полипрагмазии и повышение приверженности терапии, что способствует как улучшению профиля безопасности, так и повышению эффективности и результативности лечения в целом.
 10. **Сочетание рецепторных эффектов компонентов лекарственного препарата Брейнмакс® определяет улучшение переносимости и профиля безопасности терапии.** Так, ЭМГПС относится к агонистам σ_1 -рецепторов и ослабляет антихолинергический эффект второго компонента препарата, мельдония, что снижает риски повышения нервной возбудимости или тахикардии, характерной для приема монокомпонентов, что особенно важно для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [22]. Более того, известно, что σ_1 -рецепторы модулируют NMDA-нейротрансмиссию, что способствует защите клеток от гибели в условиях избытка активных форм кислорода. Это обеспечивает дополнительную нейропротекцию при применении комбинированного препарата Брейнмакс® как при острой ишемии, связанной с длительной окклюзией сосудов мозга, так и при легких и отсроченных сосудистых повреждениях. Целесообразным является проведение дополнительных исследований синергических эффектов нового лекарственного препарата.
 11. Высокая частота развития и широкий спектр неврологических нарушений при COVID-19, в частности на постковидном этапе, делает целесообразным раннее назначение цито- и нейропротективной терапии [23]. **Является целесообразным включение лекарственного препарата Брейнмакс® в схемы лечения как постковидного синдрома, так и на этапе лечения новой коронавирусной инфекции** после проведения соответствующих клинических исследований. Ожидается, что оптимизация энергетических возможностей клеток организма в условиях постоянной гипоксии и окислительного стресса, а также антиоксидантный и нейропротективный эффекты препарата обеспечат ускорение восстановления и повышение работоспособности после перенесенного заболевания, а также снижение риска развития постковидных неврологических нарушений в целом.
 12. Множественность фармакологических и биохимических эффектов компонентов препарата Брейнмакс® позволяет говорить о его комплексном действии не только в отношении состояний, связанных с острым и хроническим нарушениями мозгового кровообращения. **Наряду с гемодинамическими и метаболическими эффектами Брейнмакс® обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат над-нозологической фармакотерапии широкого спектра заболеваний не только неврологического профиля.**
- Резолюция одобрена и принята единогласно по результатам открытого голосования участников экспертного совета 26.03.2022.
- Состав экспертного совета**
1. Буцев Вадим Вячеславович — врач высшей категории, невролог ПИТ НО РСЦ (Сочи).
 2. Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), заместитель директора по научной работе ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.
 3. Воробьева Ольга Владимировна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва).
 4. Грановская Марина Викторовна — к.б.н., ассоциированный профессор Института Системной Биологии Университетского колледжа Дублина (Ирландия) EMBL / Uni Heidelberg.
 5. Данилов Андрей Борисович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва), председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, главный редактор журнала «Управляй болью».
 6. Данилов Алексей Борисович — д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва), исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины.
 7. Живолупов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), руководитель центра лечения боли Минобороны России, эксперт РА.
 8. Захаров Владимир Владимирович — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва).
 9. Кузнецова Полина Игоревна — к.м.н., научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва).
 10. Литвиненко Игорь Вячеславович — д.м.н., профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), главный невролог Минобороны России.

11. Пизова Наталия Вячеславовна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль).
12. Путилина Марина Викторовна — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва).
13. Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва).
14. Танащян Маринэ Мовсесовна — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБНУ НЦН по научной работе (Москва), заслуженный деятель науки Российской Федерации.
15. Шишкова Вероника Николаевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва).
16. Бадаева Анастасия Викторовна — ассистент кафедры персонализированной и превентивной медицины Института междисциплинарной медицины, врач-ординатор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва), системный нутрициолог. ▲

Литература

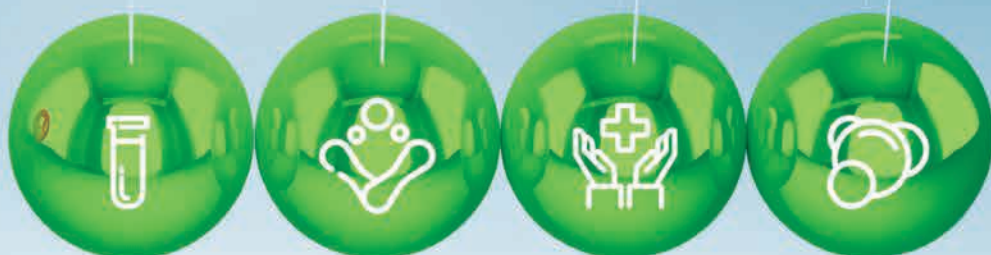
1. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2012;1:40–45. [Dyukova G.M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;1:40–45 (in Russ.).]
2. Петрова Л.В., Костенко Е.В., Энеева М.А. Астения в структуре постковидного синдрома: патогенез, клиника, диагностика и медицинская реабилитация. Доктор. Ру. 2021;20(9):36–42. [Petrova L.V., Kostenko E.V., Eneeva M.A. Asthenia and post-covid syndrome: pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and medical rehabilitation. *Doktor.Ru*. 2021;20(9):36–42 (in Russ.).] DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-36-42.
3. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные нейрпсихотропные эффекты. Психофармакология и биология. Наркология. 2001;1(1):2–12. [Voronina T.A. Antioxidant Mexidol. Major neuropsychotropic effects. *Psikhofarmakologiya i biologiya. Narkologiya*. 2001;1(1):2–12 (in Russ.).]
4. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009;6(180):35–38. [Voronina T.A. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;6(180):35–38 (in Russ.).]
5. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2004;3(1):2–14. [Novikov V.Ye., Losenkova S.O. Pharmacology of 3-hydroxypyridine derivatives. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2004;3(1):2–14 (in Russ.).]
6. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013;12(3):56–66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. Pharmacodynamics and clinical applications of preparations based on hydroxypyridine. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2013;12(3):56–66 (in Russ.).]
7. Максимова М.Ю., Танащян М.М., Федорова Т.Н., Гурьянова О.Е. Опыт применения Милдроната при ишемическом инсульте. *Medica Mente. Lechim s umom*. 2019;5(1):22–27. [Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M., Fedorova T.N., Gur'yanova O.Ye. Experience with Mildronate in ischemic stroke. *Medica Mente. Lechim s umom*. 2019;5(1):22–27 (in Russ.).] DOI: 10.25697/MM.2019.01.05.
8. Пизова Н.В. Опыт применения Милдроната при цереброваскулярных заболеваниях. Медицинский совет. 2015;5:14–17. [Pizova N.V. Experience in the use of Mildronate in cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet*. 2015;5:14–17 (in Russ.).]
9. Логина И.П., Кальвиньш И.Я. Милдронат® в неврологии. Рига; 2012. [Logina I.P., Kal'vin'sh I.Ya. *Mildronat® in neurology*. Riga; 2012 (in Russ.).]
10. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полужарного ишемического инсульта (ЭПИ-КА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3–2):55–65. [Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R. et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (Epica). *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2017;117(3–2):55–65 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20171173255-65.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Парацетамол. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t= (дата обращения: 28.03.2022). [Instructions for the medical use of the drug Paracetamol. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t= (access date: 28.03.2022) (in Russ.).]
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КОВИД-Вак-Лео Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0732034-569c-4f1d-9b7c-edb8e2f9212b&t= (дата обращения: 28.03.2022). [Instructions for medical use of the drug Gam-COVID-Vak-Lyo Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0732034-569c-4f1d-9b7c-edb8e2f9212b&t= (access date: 28.03.2022) (in Russ.).]
13. Путилина М.В. Комбинированное применение нейротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(11):58–63. [Putilina M.V. Combined therapy of cerebrovascular disorders with neuroprotectors. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2016;116(11):58–63 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20161161158-63.
14. Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):83–89. [Pizova N.V. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2018;10(1):83–89 (in Russ.).]
15. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. [Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190216.
16. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2021. [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2021 (in Russ.).]
17. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата БРЕЙНМАКС®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратами Мексидол®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и МИЛДРОНАТ®, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения (АО «Гриндекс», Латвия) у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: № МК/0320–2 от 06.05.2020 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/10833> (дата обращения: 28.03.2022). [Report on the results of a clinical trial of the medicinal product: an open multicenter randomized study to evaluate the efficacy and safety of the use of the drug BRAINMAX®, solution for intravenous and intramuscular administration (OOO PROMOMED RUS, Russia) in comparison with Mexidol®, solution for intravenous and intramuscular injection (NPK PHARMASOFT LLC, Russia) and MILDRONAT®, a solution for intravenous, intramuscular and parabolbar administration (Grindeks JSC, Latvia) in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period. Research Protocol: No. MKI/0320–2 of 05/06/2020 (Electronic resource.) URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/10833> (access date: 03.28.2022) (in Russ.).]
18. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата БРЕЙНМАКС®, капсулы (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратами Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и МИЛДРОНАТ®, капсулы (АО «Гриндекс», Латвия) у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: № МК/0320–1 от 06.05.2020 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/108332> (дата обращения: 28.03.2022). [Report on the results of a clinical trial of a medicinal product: an open multicenter randomized study to evaluate the efficacy and safety of the use of BRAINMAX®, capsules (LLC PROMOMED RUS, Russia) in comparison with Mexidol® FORTE 250, film-coated tablets (LLC NPK "PHARMASOFT", Russia), and MILDRONAT®, capsules (JSC "Grindeks", Latvia) in patients with ischemic stroke in the early recovery period. Research Protocol: No. MKI/0320–1 of 05/06/2020 (Electronic resource.) URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/108332> (access date: 03.28.2022) (in Russ.).]
19. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б. и др. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):27–36. [Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Panina E.B. et al. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. *Arterial hypertension*. 2020;26(1):27–36 (in Russ.).] DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36.
20. Исайкин А.И., Чернышова Е.А., Яхно Н.Н. Применение нейротективной терапии при инсультах и черепно-мозговой травме. Трудный пациент. 2012;11(10):18–21. [Isaikin I.A., Chernyshova E.A., Yakhno N.N. Neuroprotective therapy in stroke and and craniocerebral injury. *Trudnyy patsiyent*. 2012;11(10):18–21 (in Russ.).]

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

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.
2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

Реклама

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической 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 редколлекгией, 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 п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: 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 точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц 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 в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

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

Нейродикловит

Капсулы с модифицированным высвобождением, №30 диклофенак + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

Комплексный подход для борьбы с болью и воспалением



Способствует снижению сроков лечения и уменьшению дозировки диклофенака (за счет синергизма: диклофенак + витамины группы В)^{1,2}

1. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с поясничной болью. Справочник поликлинического врача. 2014;3:11-16.

2. Оригинальное исследование: Mibielli MA, Geller M. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy In lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin. 2009;25(11):2589-2599.

РУ: ЛС-002517 от 29.11.2011.

Производитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия

Владелец РУ: ООО «Бауш Хелс», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр 5.

Тел./факс: +7 (495) 510-2879; office.ru@bauschhealth.com

Реклама

BAUSCH Health

RUS-NEU-NDC-NON-04-2020-1606-update

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



НЕЙРОФОРУМ

V Национальный конгресс
по Болезни Паркинсона
и расстройствам движений

2022

23-24 ИЮНЯ 2022, МОСКВА
ОЧНО-ДИСТАНЦИОННЫЙ ФОРМАТ

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

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

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

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

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ. Москва, пл. Европы, 2



ТЕМАТИКИ НЕЙРОФОРУМА-2022

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

ОРГАНИЗАТОРЫ



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

Научный центр
неврологии



Национальное общество по изучению
болезни Паркинсона и расстройств
движений



ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ
Позитурина Лилия
+7 (926) 918-96-80
info@myneurology.ru