

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Метод трансфораминальной  
эндоскопической  
микродискэктомии  
в лечении пациентов  
с грыжами межпозвонковых  
дисков поясничного отдела**

**Влияние инсульт-  
ассоциированной  
пневмонии на исход острого  
каротидного ишемического  
инсульта**

**Эволюция  
инсомнии: переход  
из кратковременной  
в хроническую**

**Анализ ближайших  
и отдаленных исходов  
перимезенцефального  
субарахноидального  
кровоизлияния по данным  
госпитального регистра**



**№9 (153), 2021**

**Неврология  
Психиатрия**



# Пантокальцин®

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя  
Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения РК  
от «24» 07 2019 г.  
№ N022621

## Торговое название

Пантокальцин®

## Международное непатентованное название

Гопантенная кислота

## Лекарственная форма

Таблетки 500 мг

## Фармакотерапевтическая группа

Психоаналептики. Психостимуляторы и ноотропы. Психостимуляторы и ноотропы другие.  
Код АТХ N06BX

## Показания к применению

- когнитивные нарушения при органических поражениях головного мозга и невротических расстройствах
- в составе комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности, вызванной атеросклеротическими изменениями сосудов головного мозга; сенильной деменции (начальной формы), резидуальных органических поражений мозга у лиц зрелого возраста и пожилых
- церебральная органическая недостаточность у больных шизофренией (в комбинации с нейролептиками, антидепрессантами)
- экстрапирамидные гиперкинезы у больных с наследственными заболеваниями нервной системы (хорея Гентингтона, гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Паркинсона и др.)
- последствия перенесенных нейроинфекций и черепно-мозговых травм (в составе комплексной терапии)
- для коррекции побочного действия нейролептиков и с профилактической целью одновременно как «терапия прикрытия»; экстрапирамидный нейролептический синдром (гиперкинетический и акинетический)
- эпилепсия с замедлением психических процессов (в комбинации с противосудорожными препаратами)
- психоэмоциональные перегрузки, снижение умственной и физической работоспособности; для улучшения концентрации внимания и запоминания
- расстройства мочеиспускания: энурез, дневное недержание мочи, поллакиурия, императивные позывы
- детям при умственной отсталости (задержка психического, речевого, моторного развития или их сочетания); детском церебральном параличе; заикании (преимущественно клоническая форма); эпилепсии (в составе комбинированной терапии с противосудорожными препаратами, особенно при полиморфных приступах и малых эпилептических припадках).

## Способ применения и дозы

Внутрь, через 15-30 минут после еды.

- Разовая доза для взрослых 0,5-1 г, для детей -аллергические реакции: ринит, конъюнктивит, кожные высыпания

Очень редко:

- нарушения сна, сонливость, шум в голове

Имеются сведения, что прием гопантенной кислоты в некоторых случаях может вызывать острую летальную печеночную энцефалопатию вследствие дефицита пантотеновой кислоты, антагонизмом которой является гопантенная кислота

## Противопоказания

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту препарата
- острая почечная недостаточность, острые тяжелые заболевания почек
- выраженные изменения картины крови
- беременность (I триместр) и период лактации
- детский возраст до 4-х лет

## Лекарственные взаимодействия

Пролонгирует действие барбитуратов; усиливает действие препаратов, стимулирующих центральную нервную систему, противосудорожных лекарственных средств, действие местных анестетиков (прокаина). Предотвращает побочное действие фенобарбитала, карбамазепина, антипсихотических средств (нейролептиков).

Действие гопантенной кислоты усиливается в сочетании с глицином, ксидифоном.

Потенцирует действие местных анестетиков (новокаина).

## Особые указания

В условиях длительного лечения не рекомендуется одновременное назначение с другими ноотропными и стимулирующими центральную нервную систему лекарственными средствами.

*Применение во время беременности и периода лактации*

Гопантенная кислота противопоказана к применению в I триместре беременности. В экспериментальных исследованиях показано, что гопантенная кислота не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия. Применение препарата во II и III триместре беременности возможно по показаниям после консультации с врачом. Исследований у женщин в период грудного вскармливания не проводилось, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами в начале терапии в связи с возможными преходящими побочными явлениями (сонливость, шум в голове).

## Форма выпуска и упаковка

Таблетки 500 мг

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

## Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

4 года

Не использовать по истечении срока годности.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

АО «Валента Фарм», Российская Федерация  
141101, г. Щелково, Московская обл., ул. Фабричная, 2

## Держатель регистрационного удостоверения

АО «Валента Фарм», Российская Федерация  
141101, г. Щелково, Московская обл., ул. Фабричная, 2

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Валента Азия»

Республика Казахстан, 050009, г. Алматы, пр. Абая, 151, бизнес-центр «Алатау», офис № 1102

Телефон/факс 8 (727) 334-15-51

Электронный адрес: asia@valentapharm.com

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 9 (153), 2021

Неврология. Психиатрия

## Учредитель:

ОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.

Территория распространения:  
Республика Казахстан

## Главный редактор:

к.м.н. Дуйсеева Гульмира

## Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дуцанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Мукатова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

## Выпускающий редактор:

к.м.н. Тебеннова Гульмира

## Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Владимирская Валентина, Садыкова  
Умитжан

## Технический редактор:

Канахина Оксана

## Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

## Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судяков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов  
возможна только с согласия авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
Республики Казахстан  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

## Адрес редакции:

050016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б,  
БЦ «Сэт», офис 31А  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сапаева, 30а/3

## Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер журнала  
«Человек и Лекарство – Казахстан», в  
котором рассматриваются проблемы  
неврологии и психиатрии.

Рост уровня комфорта современного  
человека неразрывно связан с ростом  
сопутствующих этому комфорту забо-  
леваний, ухудшающих качество жизни.  
И на сегодняшний день боль в пояснич-  
но-крестцовом отделе позвоночника,  
несмотря на значительный технологи-  
ческий прогресс в медицине, остается

одной из наиболее актуальных медицин-  
ских и социальных проблем. Этот номер  
мы начинаем со статьи «Метод транс-  
фораминальной эндоскопической микро-  
дискэктомии в лечении паци-  
ентов с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела», в  
которой приведены результаты, подтверждающие высокую эффек-  
тивность трансфораминальной эндоскопической микродискэк-  
томии и невысокий риск послеоперационных осложнений.

В условиях пандемии остро стоят вопросы по ведению пациентов  
с заболеваниями и травмами нервной системы при COVID-19. Учи-  
тывая актуальность данной проблемы, во всем мире проводятся ис-  
следования по изучению психических расстройств, связанных с ним.  
Практическим врачам будет интересна статья «Психические нару-  
шения у лиц, перенесших COVID-19, методы их терапии», в которой  
описывается этиопатогенез и клиническая картина психических  
расстройств, связанных с перенесенным вирусным заболеванием  
COVID-19, а также его методы лечения.

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из главных причин  
смерти и инвалидизации населения в развитых странах. В Клубе  
Неврологов ведению пациентов с хроническими нарушениями моз-  
гового кровообращения посвящена статья «Нейрометаболическая  
коррекция кардиоцеребральных нарушений при дисциркуляторной  
энцефалопатии».

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и  
просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями,  
зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Метод трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии в лечении пациентов с грыжами межпозвоночных дисков поясничного отдела. Я.В. Фищенко, В.К. Пионтковский, А.Р. Гармиш .....	6
Психические нарушения у лиц, перенесших COVID-19, и методы их терапии. Н.И. Распопова, М.Ш. Джамантаева, А.А. Сулейменова .....	9

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Современная парадигма терапии хронической ишемии мозга.....	16
---	----

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром Гийена-Барре и COVID-19: клинические наблюдения. С.А. Бондарь, А.Л. Маслянский, А.Ю. Смирнова, М.А. Новожилова, К.В. Симаков, С.Н. Янишевский, А.О. Конради.....	20
Современная медикаментозная терапия дорсалгии. В.В. Скворцов, С.С. Байманкулов.....	26
Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера. Г.Р. Бикбавова, С.И. Лопата, М.Б. Кидалов, В.А. Ахмедов .....	31

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния. В.А. Головачева, Г.Р. Табеева .....	35
Влияние инсульт-ассоциированной пневмонии на исход острого каротидного ишемического инсульта. Д.Т. Чипова, Л.В. Сантикова, А.Ч. Жемухов.....	42
COVID 19-ассоциированные болевые синдромы. По материалам XIV Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2021 .....	48

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Разбор клинического случая нейрореабилитации после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Р.А. Беляев, Е.В. Епифанцева, П.С. Семенихина.....	52
Эволюция инсомнии: переход из кратковременной в хроническую. П.В. Пчелина, М.Г. Полуэктов .....	59
Периферическая нейропатическая боль в повседневной клинической практике: эффективность и безопасность прегабалина .....	67

## ОБЗОРЫ

Нервная анорексия: обзор зарубежных публикаций. Часть 2. Клинико-биологические соотношения, прогноз и ведение больных. Н.А. Мазаева.....	77
COVID-19 и психоэмоциональные расстройства: роль нейротрансмиттеров, возможности профилактики и лечения. А.Е. Коваленко .....	86

## КЛУБ НЕВРОЛОГОВ. КЛИНИЧЕСКАЯ НЕВРОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Причины возникновения и лечение хронической боли в спине .....	90
Анализ ближайших и отдаленных исходов перимезенцефального субарахноидального кровоизлияния по данным госпитального регистра. А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, Ю.А. Нуриева, В.В. Шестаков .....	98
Нейрометаболическая коррекция кардиоцеребральных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. С.М. Кузнецова, М.С. Егорова.....	106
Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза in situ в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы. С.А. Мехряков, А.А. Кулеш, Л.И. Сыромятникова .....	115

НОВОСТИ .....	120
---------------	-----

# БЕТАСЕРК®

бетагистин



KZN2121690

## Регистрационные удостоверения

РК-ЛС-5№018569 от 26.12.2016г.

РК-ЛС-5№018570 от 26.12.2016г.

РК-ЛС-5№018571 от 26.12.2016г.

Без ограничения срока действия.

## Международное непатентованное название

Бетагистин

## Лекарственная форма

Таблетки 8 мг, 16 мг и 24 мг

## Фармакотерапевтическая группа

Средства для устранения головокружения. Бетагистин. Код АТХ N07CA01

**Показания к применению:** синдром Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов, включая головокружение (сопровождающееся тошнотой и рвотой), шум в ушах, прогрессирующее снижение слуха (тугоухость), симптоматическое лечение вестибулярного головокружения

## Способ применения и дозы

**Таблетки 8 и 16 мг:**

Суточная доза для взрослых составляет 24-48 мг, которую делят на 2-3 приема:

Таблетки 8 мг	Таблетки 16 мг
1-2 таблетки 3 раза в сутки	1/2-1 таблетка 3 раза в сутки

**Таблетки 24 мг:**

Суточная доза для взрослых составляет 48 мг, разделенные на 2 приема.

Таблетки 24 мг
1 таблетка 2 раза в сутки

**Дети и подростки:** Бетасерк® не рекомендуется назначать лицам младше 18 лет, так как данных о безопасности и эффективности не достаточно.

**Особые группы пациентов:** не требуется особого подбора дозы Бетасерка у пожилых, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

## Побочное действие

Часто (по данным клинических исследований): тошнота, диспепсия, головная боль (частота сравнима с группой, принимавшей плацебо).

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата;
- феохромоцитомы

**Лекарственные взаимодействия:** рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении Бетасерка и ингибиторов МАО (включая селективные МАО-В).

Так как бетагистин является аналогом гистамина, при совместном назначении Бетасерка с антигистаминными препаратами возможно снижение эффективности одного из препаратов.

**Особые указания:** пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью желудка в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения Бетасерком.

**Беременность и грудное вскармливание**  
Бетасерк® не следует применять во время беременности, если только предполагаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

При необходимости назначения Бетасерка кормящей женщине, следует отменить грудное вскармливание.

**Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией.**

**Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.**

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту

## Производитель

Майлан Лабораториз САС, Франция  
Шатийон-сюр-Шаларон, Рут де Бельвилль, Майар 01400

## Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды С. Д ван Хоутенлаан 36, 1381 СП Веесп

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Абботт Казахстан»  
050060 Республика Казахстан, г. Алматы,  
ул. Ходжанова 92, офис 90  
тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,  
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com  
Разрешение № 2904 от 20.04.2020.



DOI 10.32471/umj.1680-3051.132.162093  
УДК 617-089.844: 616.711-018.3-002-06

# Метод трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии в лечении пациентов с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела



Я.В. Фищенко<sup>1</sup>, В.К. Пионтковский<sup>2</sup>, А.Р. Гармиш<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Ровенская областная клиническая больница, Ровно

<sup>3</sup> Клиника нейрохирургии и медицины боли «Нейромед», Киев

**Резюме.** Цель – оценить эффективность применения трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии у пациентов с грыжами межпозвонковых дисков на уровне LIII–S1 поясничного отдела. Объект и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ лечения 468 пациентов с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника. Всем пациентам в предоперационный период проведены магнитно-резонансная томография или компьютерная томография – обследование поясничного отдела позвоночника, выполнены функциональные рентгенограммы, общеклинические обследования. Результаты. По результатам исследований в послеоперационный период выявлено значимое улучшение качества жизни пациентов в соответствии с анкетированием Oswestry (средний показатель по группе – 35,98 %, что соответствует хорошему результату). Отмечена положительная динамика боли по визуально-аналоговой шкале (в предоперационный период –  $8,8 \pm 0,7$ , через 6 мес после операции –  $1,2 \pm 0,5$  балла с преобладанием люмбалгии с почти полным отсутствием корешкового синдрома). У 28 (6,0 %) пациентов в течение 6 мес возник рецидив грыжи, однако у остальных 440 (94,0 %) отмечены в динамике позитивные результаты неврологической симптоматики. Выводы. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии и невысокий риск послеоперационных осложнений.

## Введение

Боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, несмотря на значительный технологический прогресс в медицине, остается одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем (Зозуля Ю.А. и соавт., 2006). Увеличивается количество работ, посвященных различным аспектам этой патологии, совершенствуются диагностические методы исследований, разрабатываются новые высокоспецифичные и высокотехнологичные методы лечения, однако проблема боли пояснично-крестцовой локализации не только не становится меньше, а наоборот – ее актуальность непрерывно возрастает (Kambin P., 1991a; b; Airaksinen O. et al., 2016).

Методики хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков

(ГМПД) поясничного отдела позвоночника прогрессивно сменяют одна другую. И хотя золотым стандартом хирургического лечения ГМПД является открытая микродискэктомия, в последнее время появились многочисленные методики, авторы которых стремятся минимизировать травматичность операционного доступа, не снижая радикальности операции (Caspar W., 1977; Kambin P., 1991a; b; Airaksinen O. et al., 2016).

В последние годы в спинальной хирургии все большую популярность приобретают методы лечения грыж с применением эндоскопической техники (Kambin P., 1991a; b; Hoogland T., 2003; Airaksinen O. et al., 2016). Трансфораминальная эндоскопическая микродискэктомия

(ТЭМ) достаточно широко распространена в странах Западной Европы. Инструменты для ее выполнения постоянно совершенствуются, что расширяет ее возможности. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой эффективности этой процедуры (Hoogland T., Scheckenbach C., 1998; Hoogland T., 2003; Hoogland T. et al., 2003; Rutten S. et al., 2012).

Цель – оценить эффективность применения ТЭМ у пациентов с ГМПД на уровне L3–S1 поясничного отдела.

## Объект и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ лечения 468 пациентов с ГМПД поясничного отдела позвоночника,

Таблица. Распределение пациентов относительно локализации ГМПД (n = 468), n (%)

Локализация	Уровень			
	L <sub>III</sub> -L <sub>IV</sub>	L <sub>IV</sub> -L <sub>IV</sub>	L <sub>V</sub> -S <sub>I</sub>	L <sub>IV</sub> -L <sub>V</sub> -S <sub>I</sub>
Срединная		70	29	
Парамедианная	16	181	76	
Фораминальная		42	30	12
Экстрафораминальная		12		
Всего	16 (3,5)	305 (65,1)	135 (28,8)	12 (2,6)

из них: 262 пациента проходили лечение в Ровенской областной клинической больнице; 80 – в отделении хирургии позвоночника Государственного учреждения «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»; 126 пациентов – в клинике «Нейромед». Исследование проведено в период с апреля 2016 по январь 2019 г. Среди обследованных – 206 женщин и 262 мужчины в возрасте 29–76 лет. Всем пациентам в предоперационный период проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография поясничного отдела позвоночника, функциональные рентгенограммы, общеклинические обследования.

Показания к проведению оперативного вмешательства: неэффективность консервативного лечения компрессионного корешкового синдрома в течение 6–8 нед, кауда-синдром, острый парез ступни, нарастающие неврологические симптоматики на фоне консервативного лечения.

В таблице представлено распределение пациентов в соответствии с локализацией ГМПД по данным МРТ. Так, у 305 (65,1 %) пациентов грыжа диагностирована на уровне L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>, у 135 (28,8 %) – L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub>, у 16 (3,5 %) – L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>, у 12 (2,6 %) – L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub>.

Оперативное вмешательство проводили набором MaxMore, предложенным Т. Hoogland (2003), с использованием хирургической техники outside-in. В положении пациента на животе проводили разметку для определения траектории входа дилататора. На уровне L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub> отступали от срединной линии 12–14 см, L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub> – 10–12 см, L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub> – 8–10 см. Для определения угла входа проводили траекторию через верхушку латеральной фасетки и основание грыжи. После проведения местного

обезболивания 2 % раствором лидокаина устанавливали спинальную иглу на верхушку латеральной фасетки, по игле вводили спицу-проводник, по которой вводили мягкотканевые дилататоры, иглу Tom – Shidi и костные развертки 4,5–9 мм поочередно. Все действия контролировали с помощью электронно-оптического преобразователя в двух проекциях.

После проведения частичной резекции латеральной фасетки трансфораминально вводили рабочую канюлю, по которой вводили эндоскоп с постоянной подачей стерильного физиологического раствора, предварительно подогретого до температуры тела с давлением 80 мм рт. ст. После идентификации грыжевого выпячивания удаляли его с помощью микроронжера, а большие секвестры, не помещавшиеся в рабочий канал эндоскопа, удаляли вместе с оптикой.

Для полного удаления мелких частиц диска, эпидуральных спаек и разволокненной задней продольной связки применяли радиочастотный электрод Triger – Flex, который присоединяли к радиочастотному генератору с рабочей температурой на его конце до 42 °С. Низкотемпературная коагуляция уменьшает выраженность реакции окружающих тканей на вмешательство и является профилактикой образования эпидурального фиброза. Положительным признаком полной декомпрессии корешка считали наличие пульсации твердой мозговой оболочки и корешка. В послеоперационный период выполняли контрольную МРТ для верификации полного удаления грыжи.

### Результаты и их обсуждение

В послеоперационный период пациентам рекомендовано приме-

нение нестероидных противовоспалительных препаратов, габапентина, периферических миорелаксантов в течение 7–10 дней. Прием нейротропных препаратов рекомендован в течение 1 мес. По результатам наблюдений средняя продолжительность койко-дня составила 3, вертикализацию пациента осуществляли через 2–3 ч после завершения процедуры.

В предоперационный период средний показатель уровня боли по визуально-аналоговой шкале составил  $8,8 \pm 0,7$ , через 6 мес после операции –  $1,2 \pm 0,5$  балла с преобладанием люмбагии с почти полным отсутствием корешковой боли.

Средний показатель Оценки качества жизни по Oswestry Disability Index среди прооперированных составил 35,9 %, что соответствует хорошему результату и подтверждает, что качество жизни и функциональные возможности прооперированных пациентов намного улучшились.

У 7 (1,5 %) пациентов с астеническим телосложением на уровне L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub> не удалось провести трансфораминальный доступ из-за высокого расположения крыла подвздошной кости, что стало причиной проведения открытой операции. У 28 (6,0 %) пациентов в течение 6 мес возник рецидив грыжи. Этот факт мы связываем с тем, что методика ТЭМ не предусматривает радикальной ревизии и кюретажа полости диска, что может в дальнейшем привести к миграции свободных фрагментов из межтелового промежутка в позвоночный канал. По данным источников литературы (Caspar W., 1977; Kambin P., 1991a; b) рецидив ГМПД после открытой микродискэктомии составляет 3–9 %. Этот показатель незначительно меньше в сравнении с полученными нами результата-

ми 6,0 % (у 7 пациентов – рецидив, у 21 – вследствие неполной эвакуации грыжевого выпячивания). У остальных 440 (94,1 %) пациентов отмечены в динамике позитивные результаты неврологической симптоматики.

У 6 (1,28 %) пациентов произошло интраоперационное повреждение твердой мозговой оболочки, по нашему мнению, из-за наличия эпидурального спаечного процесса вследствие длительной болезни и центрального стеноза позвоночного канала. Для профилактики ликвореи применяли губку ТахоКомб и наложение глубокого шва на рану. Это осложнение никак не отразилось на результатах лечения, а его доля не больше, чем при проведении традиционной микродискэктомии.

По результатам проведенных исследований можно определить основные показания к проведению ТЭМ:

- ГМПД или свободного секвестра на любом уровне поясничного отдела позвоночника с наличием корешкового синдрома, который не поддается консервативному лече-

нию на протяжении 6–8 нед;

- острый парез стопы;
- кауда-синдром.

К противопоказаниям следует отнести:

- высокое расположение крыльев подвздошной кости, что делает невозможным выполнение трансфораминального доступа на уровне LV–SI;
- наличие нестабильности позвоночно-двигательного сегмента на оперированном уровне;
- выраженный центральный стеноз позвоночного канала (сагиттальный размер <10 мм) за счет гипертрофии желтой связки и фасеточных суставов;
- далекая краниальная или каудальная миграция свободного секвестра (>50% тела позвонка);
- выраженный рубцово-спаечный эпидурит;
- варикоз эпидуральных вен и другие ситуации, когда проведение операции может быть затруднено.

## Выводы

1. Результаты лечения 468 пациентов с ГМПД на уровне LIII–SI подтверждают эффективность применения методики ТЭМ. Эта методология позволяет в короткие сроки вернуть пациента к активному образу жизни, что подтверждают результаты опросника Oswestry Disability Index (средний показатель в послеоперационный период по группе среди прооперированных – 35,9 %) и положительно изменить проявления неврологической симптоматики (уровень боли по визуальной аналоговой шкале через 6 мес после операции –  $1,2 \pm 0,5$  балла).
  2. У 28 (6,0 %) пациентов в течение 6 мес возник рецидив грыжи, однако у остальных 440 (94,0 %) в динамике отмечена положительная неврологическая симптоматика. По данным источников литературы рецидив ГМПД после открытой микродискэктомии составляет 3–9 %, что подтверждает высокую эффективность и безопасность процедуры.
- Конфликт интересов**  
 Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Зозуля Ю.А., Педаченко Е.Г., Слынько Е.И. (2006) Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. УИПК «ЕксОб», Киев, 348 с.
2. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. (2016) European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur. Spine J., 15 (Suppl. 2): 192–300.
3. Caspar W. (1977) A new surgical procedure for lumbar disc herniation causing less tissue damage through a microsurgical approach. Adv. Neurosurg., 4: 74–77.
4. Hoogland T. (2003) Transforaminal endoscopic discectomy with foraminoplasty for lumbar disc herniation. Surg. Tech. Orthop., 6 p.
5. Hoogland T., Scheckenbach C. (1998) Die endoskopische transforaminale disk ektomie lumbal enbandscheiben for fallen. Orthop. Prax., 34: 352–355.
6. Hoogland T., Schubert M., Miklitz B. (2003) Transforaminal posterolateral endoscopic discectomy with or without the combination of a low-dose chymopapain: a prospective randomized study in 280 consecutive cases. Spine, 31: 890–897.
7. Kambin P. (1991a) Arthroscopic microdiscectomy. Minimal intervention in spinal surgery. Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 148 p.
8. Kambin P. (1991b) History of disc surgery. Arthroscopic microdiscectomy. Baltimore, 86 p.
9. Ruetten S., Komp M., Hahn P., Oezdemir S. (2013) Decompression of lumbar lateral spinal stenosis: full-endoscopic, interlaminar technique. Oper. Orthop. Traumatol., 25(1): 31–46.



# Психические нарушения у лиц, перенесших COVID-19, и методы их терапии



Н.И. Распопова, М.Ш. Джамантаева, А.А. Сулейменова  
АО Национальный Медицинский Университет», г. Алматы

**Аннотация:** В работе представлен анализ 30 клинических наблюдений пациентов с психическими расстройствами, связанными с перенесенным COVID-19. Изучение синдромальной структуры постковидных психических расстройств позволило выделить их некоторые клинические варианты: астенический, тревожно-фобический, депрессивный и инсомнический. Уточнение этиологических факторов, участвующих в возникновении данных психических расстройств, показало сложность их этиопатогенеза, включающего как элементы органического поражения головного мозга, так и психогенные стрессовые факторы, непосредственно связанные с перенесенным тяжелым вирусным заболеванием. Сложность патогенеза и полиморфность клинической картины постковидных психических расстройств определяют комплексный подход к подбору терапии этих состояний, включающий как препараты, улучшающие обменные процессы и гемодинамику в структурах головного мозга, антидепрессивную и противотревожную психофармакотерапию, так и психотерапевтическую коррекцию.

**Ключевые слова:** COVID-19, лонгковид, тревога, депрессия, нарушения сна, когнитивные расстройства, пантокальцин.

Режим пандемии в мире, введенный Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), тревожный информационный фон с навязчивым повторением негативных событий, повышенным психологическим давлением и складывающаяся неблагоприятная эпидемиологическая обстановка с введением строгого режима самоизоляции и расширенных санитарно-гигиенических норм могут вызвать всплеск психических расстройств у населения [1, 2].

Исследование, представленное в феврале 2020 года медицинским журналом The Lancet [3], было направлено на изучение более 20 источников информации о мировых эпидемиях и их влиянии на ментальное здоровье. Выводы, сделанные в результате данного исследования, говорят о том, что пандемия COVID-19 – уникальное явление,

отдаленные последствия которого еще предстоит изучить. Однако уже сейчас наблюдается рост у населения различных регионов мира тревожности, депрессивной и суицидальной настроенности.

По результатам опроса населения, проведенного Американской психиатрической ассоциацией (АРА), 40 % населения США опасаются, что они сами или их близкие могут заболеть COVID-19 в тяжелой форме и умереть. В структуре переживаний граждан США, связанных с эпидемией COVID-19, исследователи отмечают большой спектр симптомов расстройств адаптации: страх, чувство разочарования и бесперспективности, ожидание угрозы, чувство одиночества, социальной отгороженности, отчуждения и т.п. [4]. Хотя в рекомендациях ВОЗ, выпущенных в марте 2020 года [5] касательно сохранения психического

здоровья и борьбы со стрессом в период пандемии, отмечается, что чувство грусти, замешательства, страха или досады в кризисной ситуации – это нормальная адаптационная реакция организма, но опубликованные в Международном медицинском журнале научные исследования [6], предполагают, что последствия для психического здоровья населения останутся на продолжительное время даже после окончания пандемии.

Учитывая актуальность данной проблемы, во всем мире проводятся исследования по изучению психических расстройств, связанных с COVID-19. Анализ проведенных исследований показывает, что как в остром периоде, так и у лиц, перенесших COVID-19, часто наблюдаются психические нарушения в форме повышенной раздражительности, подавленного настроения,

тревожности, ухудшения памяти и снижения интеллектуальной продуктивности [7, 8]. Наиболее тяжелые психологические и психические последствия прогнозируются именно у людей, переболевших новой коронавирусной инфекцией.

В апреле 2021 г. в журнале Ланцет опубликована статья «Неврологические и психиатрические исходы у пациентов, переживших COVID-19» (Lancet, апрель 2021). В представленном ретроспективном когортном исследовании были взяты электронные карточки 236 379 пациентов, перенесших COVID-19, и сравнили с соответствующей контрольной группой из 105 579 пациентов с диагнозом грипп (основная контрольная группа) и вторичной контрольной группой из 236 038 пациентов с любой инфекцией респираторного тракта (включая грипп). Обе контрольные группы не имели диагноза COVID-19 за весь период наблюдения. По результатам данного исследования установлено, что около одной трети пациентов, переживших COVID-19, получили неврологический или психиатрический диагноз в течение 6-ти месяцев после болезни. Это значительно превышало количество таких пациентов после гриппа. Диагноз инсульт и деменция гораздо чаще наблюдались у пациентов, которые перенесли COVID-19 в тяжелой форме. Особенно это ярко проявилось у пациентов с COVID-19, которым потребовалась госпитализация в отделение реанимации, либо у которых был энцефалит как часть заболевания COVID-19. Авторы исследования пришли к заключению, что заболевание COVID-19 четко связано с повышенным риском неврологического или психиатрического заболевания в течение 6-ти месяцев после COVID-19.

Многие исследователи в своих работах связывают причины развития психических расстройств у лиц, перенесших COVID-19, непосредственно со стрессовыми факторами, обусловленными коронавирусной инфекцией [9-11]. В то же время опубликовано много работ, свидетельствующих о неврологических

последствиях COVID-19, а психические нарушения, рассматриваются авторами как следствие органической патологии головного мозга. В частности, имеются сведения о том, что неврологические нарушения возникают примерно у 36,4 % пациентов с COVID-19. Описаны случаи тяжелого вирусного геморрагического энцефалита, токсической энцефалопатии, острых нарушений мозгового кровообращения и др. [12]. Считается, что нейровоспаление и длительная гипоксия мозга могут способствовать развитию когнитивных нарушений и других нейropsychических расстройств, так как нейровоспаление, являясь важным фактором прогрессирования нейродегенеративных расстройств, может явиться причиной психопатологической симптоматики, а вторичные иммунологические изменения могут повлиять на переход острых психических и неврологических расстройств в хроническую фазу.

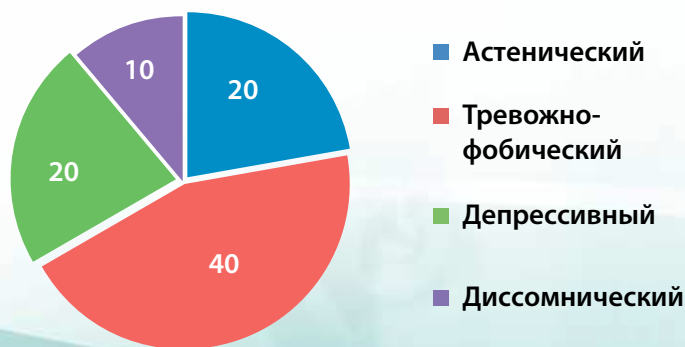
Таким образом, несмотря на многочисленные публикации о поражении нервной системы и постстрессовых психических расстройствах в контексте пандемии COVID-19, остаются неясными вопросы патогенеза и аргументированной связи возникающих в постковидном периоде психических расстройств с неврологическими и психогенными факторами, что определило актуальность настоящего анализа практических клинических наблюдений.

**Цель исследования:** Изучение этиопатогенеза и клинической картины психических расстройств, связанных с перенесенным вирусным заболеванием – COVID-19.

**Материалы и методы исследования:** 30 пациентов, обратившихся за психиатрической помощью вскоре после перенесенного COVID-19, не имевшие ранее в анамнезе каких-либо психических расстройств. Это были преимущественно женщины, соотношение мужчин и женщин составило 1:6. Возраст наблюдавшихся пациентов был от 35 до 68 лет, 2/3 составили лица старше 50 лет. Период наблюдения в амбулаторных условиях составил 3 месяца, 6 пациенток в связи с выраженностью психических нарушений были госпитализированы в психосоматическое отделение РККП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, двое из которых после суицидальных попыток.

Основным методом исследования явился клиничко-психопатологический, включавший изучение анамнеза, медицинской документации и структурированного интервью, позволявшего выявить симптомы психических расстройств, определить их синдромальную структуру и квалифицировать психическое состояние пациента в соответствии с критериями МКБ-10.

Результаты амбулаторного наблюдения и обследования в психиатрическом стационаре показали сложность и полиморфность симптомокомплекса постковидных психических расстройств, но все же позволили выделить несколько его клинических вариантов по ведущему психопатологическому синдрому: астенический, тревожно-фобический, депрессивный и диссомнический (рис. 1).



**Рисунок 1.** Синдромальная структура постковидных психических расстройств (%)

Полиморфность клинической картины постковидных психических расстройств свидетельствовала о сложности их этиопатогенеза, в котором своеобразно сочетались признаки как органического поражения головного мозга, так и психогении. К настоящему времени уже имеются убедительные данные о том, что вирус COVID-19 может поражать центральную нервную систему, но и сам факт заражения данным вирусом с возможным летальным исходом является для пациента мощным стрессовым фактором. В связи с этим квалификация постковидных психических расстройств по критериям МКБ-10 вызывает определенные сложности, так как эти состояния могут одновременно соответствовать критериям рубрики «Органические, включая симптоматические, психические расстройства» (F00-F09) и рубрики «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F40-F48).

### Астенический вариант постковидных психических расстройств

Эти пациенты часто предъявляли жалобы церебрального характера на головные боли, головокружение, рассеянность, нарушения сна, общую слабость, повышенную утомляемость. В клинической картине выявлялись признаки церебрастении: повышенная истощаемость нервных процессов, гиперестезии, раздражительная слабость, эмоциональная несдержанность, лабильность, неустойчивый фон настроения, вегетативные нарушения, что предполагает возможность квалифицировать данные состояния с учетом временной связи с перенесенным инфекционным заболеванием как «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство» (F06.6).

В то же время астенический вариант постковидных психических расстройств по клиническим проявлениям мог быть квалифицирован и как «Неврастения» (F48.0).

В переживаниях пациентов присутствовали психотравмирующие факторы, непосредственно связанные с перенесенным тяжелым заболеванием – COVID-19. Их чрезмерная раздражительность, несдержанность, повышенная чувствительность к незначительным раздражителям, слезливость, нарушение внимания и сна с последующим снижением общей работоспособности и интересов к окружающему миру, постоянным чувством усталости, вялости и сонливости могли быть связаны с постстрессовым истощением нервной системы. В качестве примера астенического варианта постковидных психических расстройств приводится клиническое наблюдение 1.

#### Наблюдение 1

У пациентки С., 56 лет, после выписки из инфекционного стационара, где находилась в связи с COVID-19 в течение 20 дней, появилась общая слабость, повышенная утомляемость, перепады настроения, все раздражало, чувствовала себя никчемной, появились мысли о нежелании жить, считала, что «дальше жить незачем». В таком состоянии совершила суицидальную попытку, нанесла себе порезы на правом запястье и выпила большое количество разных таблеток из домашней аптечки. *При поступлении в психиатрический стационар* предъявляла жалобы на частые ночные пробуждения, общую слабость и дискомфорт, навязчивые негативные мысли о собственной беспомощности и несостоятельности. Отмечала эмоциональную лабильность и массу астеновегетативных нарушений в форме сенестопатий: мигрирующие по телу «неприятные ощущения» в виде «жжения, ползания и покалывания», на которых фиксировалась. Проявляла озабоченность своим состоянием здоровья, которое расценивала, как «очень плохое», отмечала, что «не могу ни о чем думать», «не могу сосредоточиться, все расплывается, только негативные мысли».

### Тревожно-фобический вариант постковидных психических расстройств

В МКБ-10 указывается, что «Тревожное расстройство органической природы» (F06.4) – психическое расстройство, характеризующееся общей устойчивой тревогой, возникающей как следствие органического/соматического расстройства, которое способно вызвать церебральную дисфункцию и соответствует критериям тревожных расстройств из рубрики «Невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств» (F40.8):

- *опасения*: беспокойство, ощущение волнения, трудности в сосредоточении, быстрая утомляемость
- *моторное напряжение*: слезливость, головные боли напряжения, дрожь, невозможность расслабиться
- *вегетативная гиперактивность*: потливость, тахикардия или тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту и пр.

В качестве примера тревожно-фобического варианта постковидных психических расстройств приводится клиническое наблюдение 2.

#### Наблюдение 2

Пациентка Б., 37 лет. Заболела COVID-19 через 40 дней после родов. После перенесенной коронавирусной инфекции стала постоянно испытывать чувство беспокойства, необъяснимой тревоги, «не находила себе места», все время стремилась куда-то идти, бежать. Оставаясь одна дома с новорожденным ребенком, не справлялась с уходом за ним, «нагрузки стали непосильными», плохо спала, не отдыхала. Появился страх острых, режущих предметов, страх за себя и близких, опасалась, что может причинить вред детям, стыдилась своих мыслей. Настроение было подавленным, ребенок не радовал, «как будто утратила все чувства к нему». *При поступлении в психиатрический стационар* предъявля-

ла жалобы на постоянную тревогу, навязчивые страхи и беспокойные мысли о благополучии детей, напряжение, невозможность расслабиться, перепады настроения, усиление навязчивых мыслей к вечеру, невозможность сосредоточиться, заняться обычными делами, потерю работоспособности, суетливость, забывчивость.

#### Депрессивный вариант постковидных психических расстройств

В клинической картине психических нарушений у этих пациентов преобладали признаки депрессии, соответствующие ее основным клиническим критериям: психическое расстройство, характеризующееся подавленным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в настоящем, прошлом и будущем. Депрессивное расстройство, наблюдавшееся у этих пациентов, с одной стороны, отвечало критериям органических психических расстройств (наличие болезни, повреждения или дисфункции головного мозга или системного физического заболевания, которое определенно связано с данным синдромом; взаимосвязь во времени между развитием основного заболевания и началом развития психического синдрома F06.32), с другой стороны, соответствовало критериям психогении (по К. Ясперсу: вызвано психической травмой, и содержание травмы отражается в клинической картине F43.21). В качестве примера депрессивного варианта постковидных психических расстройств приводится клиническое наблюдение 3.

#### Наблюдение 3.

Пациентка А., 40 лет, работала санитаркой в городской больнице, заразилась COVID-19 на работе, находилась на стационарном лечении в течение 40 дней. Выписана с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19. Правосторонняя нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести». После

выписки чувствовала общую слабость, разбитость, недомогание, с трудом справлялась с привычными делами по дому, боялась выйти на работу, уволилась. После того, как заболел супруг COVID-19, стала переживать, что вновь может заразиться, не могла спать, не могла выполнять домашние дела, на этом фоне часто конфликтовала с домашними, т.к. они «не понимали» ее состояние, «не было сил ни на что». На пике обиды на родных предприняла суицидальную попытку, «хотела, чтобы все отстали от нее, помешал муж». В связи с суицидальной настроенностью была госпитализирована в психиатрический стационар. При поступлении в психиатрический стационар предьявляла жалобы на стойко подавленное настроение с плаксивостью, навязчивые мысли о пандемии и безысходности, отсутствие аппетита и похудание, чувство усталости и невозможности справиться с обычными делами: «ничего не соображаю, нет ни чувств, ни мыслей в голове».

#### Диссомнический вариант постковидных психических расстройств

В клинической картине постковидных психических нарушений у этих пациентов преобладали жалобы на нарушения сна, которые проявлялись в следующих вариантах:

*Пресомнические нарушения* – это трудности начала сна. Наиболее частой жалобой являлась трудность засыпания. При длительном течении у пациентов формировались «ритуалы отхода ко сну», а также «боязнь постели» и страх «не наступления сна».

*Интрасомнические расстройства* включали частые ночные пробуждения, после которых пациенты долго не могли уснуть, и возникали ощущения «поверхностного», «неглубокого» сна.

*Постсомнические расстройства* (расстройства, возникающие в ближайший период после пробуждения) – это были проблемы раннего утреннего пробуждения,

сниженной работоспособности, «разбитости» у этих больных.

В качестве примера постковидных диссомнических расстройств приводится клиническое наблюдение 4.

#### Наблюдение 4

Пациентка Т., 52 года, после перенесенного COVID-19 стала замечать нарушения ночного сна, которые первоначально компенсировала дневным сном. В последующем стала нарастать бессонница, днем появлялась тревога с суетливостью, двигательным беспокойством, с чувством жара по телу, колебаниями артериального давления, повышенной раздражительностью, слезливостью. Ухудшение самочувствия сама пациентка связывала с нарушениями сна. При поступлении в психиатрический стационар предьявляла жалобы на затрудненный процесс засыпания, «страх снова не уснуть», «страх постели». Отмечала, что перед засыпанием «в голове крутятся тревожные мысли», которые и не дают уснуть. С утра чувствует «пустоту в голове», «рассеянность», невозможность сосредоточиться, «собраться с мыслями».

Отличительной особенностью всех вариантов постковидных психических расстройств являлось наличие в их клинической картине в той или иной степени выраженности когнитивных нарушений, которые пациенты часто образно поясняли как «туман в голове».

*При астеническом варианте* – невозможность сосредоточиться, повышенная утомляемость, истощаемость психических процессов при выполнении интеллектуальной нагрузки.

*При тревожно-фобическом* – наплывы тревожных навязчивых мыслей и страхов с ощущением спутанности и неуправляемости психическими процессами.

*При депрессивном варианте* – общая заторможенность мыслительных процессов, снижение способности к сосредоточению внимания.

При диссомническом варианте – в связи со стойкими нарушениями сна пациенты часто жаловались на отсутствие «ощущения свежести в голове», снижение памяти на текущие события, выявлялась ригидность ассоциативных процессов.

Таким образом, анализ приведенных клинических наблюдений подтверждает сложность этиопатогенеза постковидных психических расстройств, который включает как элементы органического поражения центральной нервной системы, так и психогенные постстрессовые факторы, связанные с перенесенным опасным вирусным заболеванием – COVID-19. Возможно, дальнейшие исследования позволят квалифицировать постковидные психические нарушения самостоятельным диагнозом, который будет включен в международные классификации психических и поведенческих расстройств.

С учетом всех факторов, участвующих в этиологии и патогенезе постковидных психических расстройств, их терапия предполагает назначение как препаратов, улучшающих гемодинамику и обменные процессы в тканях головного мозга, так и психофармакотерапию в сочетании с психотерапией, направленные на коррекцию психогенных тревожно-депрессивных расстройств. Пациентам, находившимся в стационаре, психофармакотерапия включала назначение антидепрессантов (преимущественно из группы СИОЗ), в сочетании с транквилизаторами и нейролептиками с минимальным риском нежелательных побочных эффектов (сульпирид, тиоридазин, кветиапин и т.п.). Все пациенты были выписаны с улучшением и рекомендациями дальнейшей поддерживающей терапии и наблюдения у невролога и психотерапевта.

Амбулаторная клиническая практика показала, что подав-

ляющему большинству лиц (80 % из включенных в данное исследование пациентов) с постковидными психическими нарушениями не требовалась госпитализация в психиатрический стационар. Эти пациенты, имея достаточно полное критическое отношение к своему психическому здоровью, охотно принимали рекомендованную медикаментозную терапию в домашних условиях, соблюдая полный compliance, что дало положительные результаты. Подбор медикаментозной терапии и методов психотерапевтической коррекции был ориентирован на ведущий психопатологический синдром и индивидуальные характерологические особенности личности пациента.

Учитывая необходимость комплексного воздействия на вызванные COVID-19 нарушения в различных сферах психической деятельности, в подборе терапии следует отдавать предпочтение препаратам с широким спектром клинических эффектов, одним из которых является Пантокальцин (гопантеновая кислота). Это вещество впервые было синтезировано японскими исследователями в начале 1950-х годов в рамках программы по изучению аналогов пантотеновой кислоты. Последующее фармакологическое его изучение, проведенное в 60-70 гг. XX века сначала в Японии, а затем и в России, было обусловлено присутствием в его молекуле ГАМК – одного из главных медиаторов торможения центральной нервной системы. Седативный эффект Пантокальцина сочетается с мягким стимулирующим действием, создавая благоприятный баланс стимуляция – седация.

Проведенные исследования показали, что Пантокальцин улучшает утилизацию глюкозы, особенно в коре головного мозга, подкорковых ганглиях, гипоталамусе и мозжечке; повышает обмен нуклеиновых кислот; активирует синтез АТФ, белка и

РНК, т.е. стимулирует анаболические процессы в нейронах головного мозга; улучшает гемодинамику в головном мозге за счет оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов; снижает потребность нейронов в кислороде в условиях гипоксии [13, 14].

Данные фармакологические эффекты Пантокальцина клинически проявляются в первую очередь в улучшении памяти, восприятия, внимания, мышления, повышении способности к обучению и активации интеллектуальных функций, а также за счет восстановления баланса стимуляции – седации Пантокальцин снижает уровень тревожности, уменьшает моторную возбудимость, способствует упорядочению поведения и нормализации сна [15].

В терапии постковидных психических расстройств данный препарат может применяться как в форме монотерапии (легкие астенические, тревожные расстройства и когнитивные нарушения), так и в комбинированной терапии с антидепрессантами и нейролептиками, сглаживая и предупреждая их нежелательные побочные эффекты [16]. К достоинствам данного препарата относится также и безопасность его применения, как в детской, так и в геронтологической практике [13].

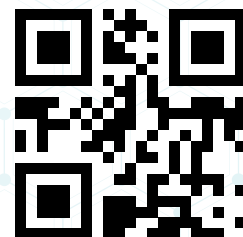
Таким образом, клиническая практика показывает, что Пантокальцин, обладая широким спектром клинических эффектов, может быть рекомендован для терапии постковидных психических расстройств, так как оказывает не только благоприятное влияние на гемодинамику и обменные процессы в структурах головного мозга, но и за счет воздействия на ГАМКергические медиаторные системы снижает уровень психогенной тревожности, не вызывая при этом привыкания и зависимости.

## Список литературы:

1. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19 // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2.
2. Кейт Келланд Репортаж под редакцией Уильяма Маклина <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-mental-health/u-n-warns-of-global-mental-health-crisis-due-to-covid-19-pandemic-id USKBN22Q0AO>.
3. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence/Rebecca K. Webster, PhD; Louise E. Smith, PhD; Lisa Woodland, MSc; Prof Simon Wessely, FMedSci; Prof Neil Greenberg, FRCPsych; Gideon James Rubin, PhD//Lancet. 2020. Mar 14;395(10227). Pp. 912-920. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
4. Schwartz B.J. New APA survey on public anxiety over COVID-19//High Anxiety in America Over COVID-19 – Medscape. – Mar 28, 2020.
5. Mental health and psychological resilience during the COVID-19 pandemic. Рекомендательное письмо ВОЗ от 27.03.2020. <https://www.euro.who.int/>
6. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates / Leo Sher // QJM: An International Journal of Medicine. 2020. Vol. 113, Issue 10, October. Pp. 707–712.
7. Schwartz B.J. New APA survey on public anxiety over COVID-19 // High Anxiety in America Over COVID-19 – Medscape. – Mar 28, 2020.
8. London R.T. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? Presented by ID Practitioner in MDedge Infectious disease. Available at: <https://www.mdedge.com/infectiousdisease/article/219612/coronavirusupdates/covid19leading-mental-illness-pandemic?fbclid> (accessed April 4, 2020).
9. Психические реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19: методические указания/Агамагомедова И.Н., Банников Г.С., Кещян К.Л., Крюков В.В., Пищикова Л.Е., Полянский Д.А., Понизовский П.А., Шмуклер А.Б., Шпорт С.В. М.: НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, 2020.
10. Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной пандемии COVID-19/Осколкова С.Н.// Психиатрия. 2020. № 18(3). С. 49-57. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-49-57.
11. The Impact of Sheltering in Place During the COVID-19 Pandemic on Older Adults' Social and Mental Well-Being/Anne C. Krendl, PhD, Brea L. Perry, PhD//The Journals of Gerontology: Series B. 2020. doi: 10.1093/geronb/gbaa110
12. Новикова Л.Б. с соавт. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19//Артериальная гипертензия 2020; 26(3): 317-326. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326.
13. Сосина В.Б. Возможности и перспективы применения Пантокальцина в клинической практике. МРЖ, 2006.
14. Моргунов Л.Ю. Диабетическая энцефалопатия. Клинические рекомендации по ведению больных/Амбулаторный прием/ 2014.
15. Муратова Н.В. Пантокальцин: области клинического применения/Русский медицинский журнал/Неврология/Том 15, №10, 2007.
16. Аведисова А.С., Бородин В.И., Миронова Н.В. Эффективность Пантокальцина® в качестве корректора побочных эффектов антипсихотической терапии//Психиатрия и психофармакотерапия том 13, № 2.

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ  
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи и информации РК.  
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.  
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18  
E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru)

Подписка бесплатно на сайте:  
[www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# Современная парадигма терапии хронической ишемии мозга

8–9 октября 2021 г. состоялась XI Ежегодная научно-практическая онлайн-конференция с международным участием «Кайшибаевские чтения», посвященная 60-летию профессора Н.С. Кайшибаева.

Организаторы форума: Лига неврологов PRIM, Институт неврологии и нейрореабилитации им. Смагула Кайшибаева в партнерстве с Казахским Национальным медицинским университетом им. С.Д. Асфендиярова.

В рамках симпозиума «Цереброваскулярные болезни: диагностика, лечение и реабилитация» с докладом «Современная парадигма терапии хронической ишемии мозга» выступил к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, старший научный сотрудник отдела нейроиммунологии Федерального Центра мозга и нейротехнологий ФМБА России Шукин Иван Александрович (г. Москва, РФ).

По данным ВОЗ (2020 г.), продолжительность жизни за последние 100 лет увеличилась в 2,5 раза, соответственно, увеличилось количество пациентов с возраст-зависимыми заболеваниями, такими как, например, хроническая ишемия мозга (ХИМ) – заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным поражением головного мозга, проявляющееся неврологическими нарушениями различной степени, обусловленными редукцией мозгового кровотока, повторными транзиторными ишемическими атаками или перенесенными инфарктами мозга.

В известном медицинском журнале «THE LANCET» (2017 г.) были опубликованы данные крупного эпидемиологического исследования, проведенного с целью определения возраста, в котором наступает старость в разных странах мира. Под термином «старость» подразумевались заболевания, характер-

ные для пожилого и старческого возрастов. Было изучено около 90 различных нозологий (неврология, кардиология, ревматология, онкология и др.). Вывод по исследованным показателям: самыми молодыми «стариками» оказались жители Папуа Новой Гвинеи: в среднем 45-летний папуас по состоянию здоровья соответствовал 80-летнему швейцарцу и японцу. В России возраст наступления старости составляет около 59-60 лет, а количество возраст-зависимых заболеваний значительно выше, чем в США и странах Европы. Поэтому проблема хронической цереброваскулярной патологии имеет отношение не только к пожилым людям, но и к людям среднего возраста.

В неврологии «старение» в первую очередь подразумевает угасание самых главных функций мозга – когнитивных.

## Возможные пути старения:

*Нормальное старение* – закономерные инволютивные изменения головного мозга в пожилом возрасте, когда когнитивные функции замедляются, но не утрачиваются. Считаются физиологическими и не являются основанием для какого-либо клинического диагноза:

- уменьшение массы мозга на 10 % к 70-80 годам;
- уменьшение нейрональной пластичности;
- снижение активности нейротрансмиттерных систем.

*Патологическое старение* – протекает по разным путям: ХИМ, нейродегенеративные заболевания (НДЗ) или смешанные нарушения когнитивных функций (ХИМ + НДЗ).

По динамике угнетения когнитивных функций различают:

*Умеренные когнитивные расстройства* – когда люди еще функциональны, когда они справляются со своими бытовыми, социальными, профессиональными обязанностями, но уже имеются некоторые симптомы, которые заметны не только им, но и окружающим.

*Развитие деменции.*

## Патогенез формирования ХИМ:

- Артериальная гипертензия (АГ)
- Атеросклероз
- Сахарный диабет (СД)
- Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)
- Метаболический синдром (МС)
- Венозная недостаточность (ВН)

Эти заболевания способствуют уменьшению объема вещества головного мозга и снижению когнитивных функций.

Главная мишень **Артериальной гипертензии** – гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), т.е. сосуды микроциркуляторного русла – мозговые капилляры, которые неразрывно связаны с клетками головного мозга, потому как в структуру капилляра входят и астроциты, микроглия, к нему подходят нейрональные ножки, и когда эта структура страдает под воздействием АГ, это приводит к снижению скорости мозгового кровотока, что ведет к снижению поступления кислорода и глюкозы в органы и ткани организма, и в первую очередь страдает головной мозг, так как нуждается в постоянном запасе кислорода.



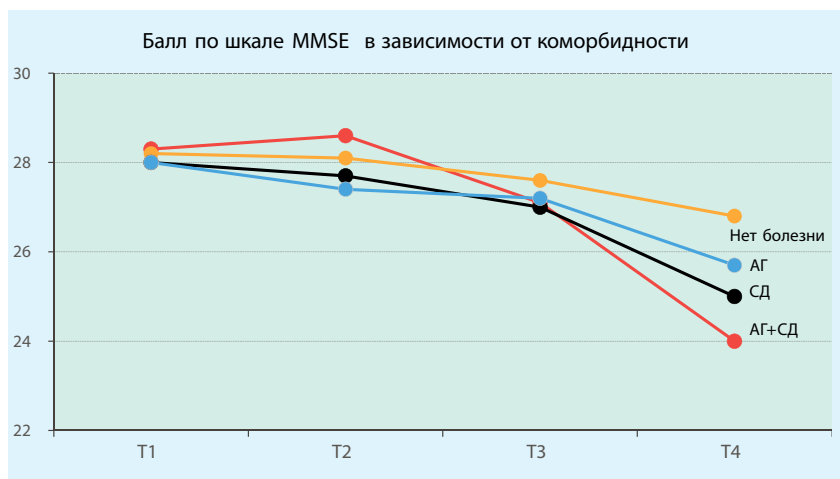


Рисунок. Сахарный диабет и ХИМ

Кислород для головного мозга необходим, чтобы использовать глюкозу как основной источник энергии. При гипоксии работа мозга нарушается, что приводит к целому ряду негативных последствий, в том числе и ХИМ.

#### Расчетные показатели кровоснабжения:

- 58 мл/100 гр/минуту – средняя, нормальная, объемная скорость мозгового кровотока
- 30 мл/100 гр/минуту – клеточная дисфункция
- <12 мл/100 гр/минуту – некроз

С конца 80-х годов 20 в. сначала на Западе, потом и в России стал использоваться термин «Болезнь малых сосудов» как одна из важнейших основ формирования ХИМ. И как раз в основе формирования болезни малых сосудов лежит повреждение капилляров.

#### Повреждение капилляров может проходить двумя путями:

- **Окклюзия** – может привести к формированию хронической диффузной субклинической ишемии мозга (НПНМК) или острой клинической ишемии мозга и развитию ишемических инсультов (лакунарных инсультов – когда поражаются сосуды более крупного калибра).
- **Повреждение сосудистой стенки**, развитие микроаневризмов Шарко-Бушара, накопление белка амилоид

да в стенке церебральных сосудов, что в итоге может привести к разрыву сосуда и формированию внутримозговой гематомы (геморрагический инсульт), а также к формированию микрокровоизлияний, которые весьма негативно воздействуют на церебральную ткань.

**Сахарный диабет** – по сравнению с АГ оказывает более негативное влияние на когнитивные функции и способствует прогрессированию ХИМ. А комбинация АГ+СД вызывает достаточно быстрое и выраженное прогрессирование когнитивных нарушений.

Докладчик продемонстрировал на слайде график (рис.), отображающий угнетение когнитивной функции по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) в зависимости от коморбидности.

В ряде экспериментальных исследований было показано, что высокий уровень глюкозы первоначально поражает не столько сосуды микроциркуляторного русла, а прежде всего повреждает нейроны.

Механизм повреждения нейронов является многоплановым, с одной стороны – полиоловый путь (путь образования многоатомных спиртов), который в итоге приводит к образованию активных форм кислорода (ROS)

и прогрессии окислительного стресса. С другой стороны, образование промежуточных субстанций, с негативным воздействием, и третий путь – это влияние конечных продуктов гликирования, когда избыток глюкозы приводит к образованию связей между глюкозой и аминокислотами белков, за счет чего образуется большое количество поврежденных белков, которые как раз и являются конечными продуктами гликирования. Наиболее известный белок – гликированный гемоглобин, который является критерием диагностики СД. Также глюкоза образует связи с церебральными белками.

Наряду с нарушениями артериального русла, при сосудистых факторах риска страдает и венозное русло, образуя венозные нарушения. Патология церебральных вен и нарушение, под воздействием АГ, СД, дислипидемии и др., важнейшей функциональной структуры мозга – *лимфатической системы мозга*, играющей ключевую роль в санации мозга, приводят к развитию церебральной венозной дисгемии, и прогрессированию ХИМ.

Следующий фактор, который крайне негативно влияет, потенцирует и усугубляет влияние остальных сосудистых факторов риска – **Метаболический синдром**, который приводит к эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь приводит к прогрессированию атеросклероза и АГ, что ведет к увеличению риска тромбообразования и развитию ХИМ.

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, и как следствие приводит к нарушению углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ. Основным критерием диагностики МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии более 80 см у женщин, и более 94 см у мужчин.

**Диагностические критерии ХИМ**

(по В.А. Парфенову)

[А, Б + один из поддерживающих В и/или Г]

**А. Наличие когнитивных нарушений неамнестического характера**

- Острое или ступенчатое развитие когнитивных нарушений в течение 6 месяцев и более со слов пациента или его окружения.
- Нарушение когнитивной функции по данным нейропсихологического обследования.

**Б.** Признаки сосудистого поражения головного мозга (перенесенные инфаркты или кровоизлияния, бессимптомные лакуны, субкортикальный лейкоареоз) (КТ, МРТ).

**В.** Отсутствие клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных за другие неврологические заболевания.

**Г.** Сочетание с ИБС и/или ишемическим поражением периферических артерий.

*Главным клиническим синдромом при ХИМ, как и главным диагностическим критерием – является наличие когнитивных нарушений неамнестического характера.*

**Ведущая клиническая картина ХИМ:**

- Снижение внимания, концентрации
- Ухудшение праксиса и гнозиса
- Снижение активности психических процессов
- Трудности переключения
- Депрессия, эмоциональная неустойчивость
- Апатия, заторможенность, безынициативность
- Астения
- Нарушения сна
- Нарушения памяти

**Терапия ХИМ включает:**

1) **Немедикаментозные методы коррекции** – изменение образа жизни (диета, умеренная физическая активность (скандинавская ходьба – 150 минут в неделю), коррекция сосудистых факторов риска (СФР), тренировка когнитивной сферы) достоверно снижает когнитивные расстройства (КР).

2) **Медикаментозное лечение:**

1. **Базовое лечение** основного заболевания и коррекция сосудистых факторов риска (АД, атеросклероз, сахарный диабет и т.д.).

2. **Патогенетическая терапия** с коррекцией отдельных звеньев ишемического каскада, а именно энергодефицита и окислительно-

го стресса. Использование препаратов, обладающих комплексным нейропротективным, антиоксидантным, антигипоксантным, ноотропным действием.

Важным моментом эффективности терапии пациентов с ХИМ является *приверженность пациентов к терапии*, так как у пациентов с ХИМ и КН приверженность к терапии значительно снижена.

По результатам исследования ВОЗ, приверженность к терапии падает по мере возрастания сложности режима терапии (например, количество таблеток на прием и количество приемов в день).

Спикер подчеркнул, что на сегодняшний день наиболее широкое применение при цереброваскулярных заболеваниях получил оригинальный препарат **Мексидол®** (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Препарат с мульти-модальным механизмом действия и широким спектром фармакологических эффектов, таких как нейропротекторный, антиоксидантный, антигипоксантный, мембранопротекторный, ноотропный, анксиолитический.

Мексидол® подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности, которая является пусковым механизмом апоптоза при многих неврологических на-

рушениях, в том числе и ХИМ, нормализует клеточный энергосинтез, нарушенный при ишемии, способствует активации митохондриальной дыхательной цепи и аэробного гликолиза, нейтрализует свободные радикалы, стабилизирует мембраны клеток, подавляя перекисное окисление липидов (ПОЛ).

Учитывая многофакторную этиологию ХИМ, и наличие в патогенезе окислительного стресса и энергодефицита, можно утверждать, что **Мексидол®** отвечает всем базовым принципам терапии ХИМ. Благодаря мульти-модальному действию и широкому спектру фармакологических эффектов, Мексидол® воздействует на патогенез ХИМ, при этом минимизируя полипрагмазию, а двойная дозировка **Мексидол® ФОРТЕ 250** повышает приверженность пациентов к терапии. **Мексидол® ФОРТЕ 250 – новый препарат с двойной дозировкой действующего вещества** и высоким профилем безопасности справедливо можно назвать **мульти-модальным нейроцитопротектором, призванным упростить режим фармакотерапии – всего 1 таблетка на прием вместо двух.**

Результаты клинических исследований подтверждают эффективность и безопасность лечения препаратом Мексидол® у пациентов с ЦВЗ.

Одно из исследований было проведено профессором Е.И. Чукановой в 2019 г. на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, РФ).

В исследование были включены 60 пациентов с диагнозом ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, возраст 45–75 лет.

Пациенты были разделены на 2 группы:

1) **Основная группа** (n=30), пациенты получавшие базисную терапию и препарат Мексидол® по стандарту длительной последовательной терапии, вначале внутривенно капельно (500 мг

1 раз в сутки) в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом), с последующим переходом на пероральный прием Мексидол® ФОРТЕ 250 (1 табл.) 3 раза в сутки в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта).

2) *Контрольная группа* (n=30), получавшие только базисную терапию.

**Результаты исследования** показали высокую эффективность и высокий профиль безопасности последовательной и длительной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250:

- Достоверный регресс субъективных неврологических симптомов по шкале ОСНС (модифицированный опросник субъективных неврологических расстройств) – уменьшились головокружение, шаткость походки, шум в ушах, головная боль, утомляемость.
- Достоверный регресс астенических симптомов по шкале MFI-20 (субъективная шкала оценки астении) – минус 32%.
- Достоверное улучшение эмоционального фона по шкале HADS (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии) – минус 38% по шкале тревоги и минус 29% по шкале депрессии.
- Достоверное улучшение оценки когнитивных функций по шкале MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) – плюс 3,3 балла (память +25%, внимание + 18%).
- Достоверное улучшение двигательной активности по шкале Тиннети (Шкала оценки результативности (производительности) двигательной активности) – плюс 49%.
- Не зарегистрировано отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему и более того отмечено снижение общего холестерина на 9,7% от исходного уровня и индекса атерогенности на 6,5%.
- Только у одного пациента были выявлены диспептические

расстройства, которые прошли самостоятельно в течение трех дней.

- Не были установлены нежелательные лекарственные взаимодействия Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 с другими препаратами базисной терапии.

Таким образом, в целях достижения максимального терапевтического эффекта для лечения пациентов с ХИМ рекомендована длительная последовательная терапия: сначала Мексидол® назначается в инъекционной форме в/в капельно по 500 мг в сутки (10 мл) в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом), с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол® ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 месяцев (фаза максимизации терапевтического эффекта), курсами 2-3 раза в год.

Предложенную схему лечения препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в условиях пандемии COVID-19 можно с успехом назначать также пациентам с ХИМ на фоне COVID-19, что подтвердило проспективное сравнительное открытое исследование (в условиях «красной зоны») Центра медицинской реабилитации «Городской больницы №38 им. Н.А. Семашко» г. Санкт-Петербург, РФ, под руководством заведующего отделением реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями, профессора В.В. Ковальчука, в 2021 г.

Принимали участие 304 пациента (164 женщин и 140 мужчин), перенесших COVID-19 и страдающих ХИМ, средний возраст составил  $65,5 \pm 14,2$  года.

Пациенты были разделены на 2 группы:

1-ю группу (n=152) составили пациенты, получавшие базисную терапию и Мексидол®.

2-ю группу (n=152) – получавшие только базисную терапию.

Мексидол® назначался по схеме: в/в капельно по 500 мг в сутки (10 мл) в течение 14 дней, затем Мексидол® ФОРТЕ 250 по 1 таблет-

ке 3 раза в день в течение 2 мес.

**Результаты исследования** свидетельствуют о том, что длительная, последовательная терапия препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 обеспечивает более полное восстановление нарушенных функций у пациентов с ХИМ и COVID-19, также в постковидном периоде, и приводит к существенному снижению распространенности основных субъективных симптомов ХИМ:

- Достоверное улучшение и нормализация когнитивных функций к концу терапии +5,2 балла по шкале MoCA.
- Достоверная нормализация сна к концу терапии: 24,4 балла по шкале Шпигеля (опросник Шпигеля – шкала оценки субъективных характеристик сна Шпигеля).
- Достоверное купирование астенического синдрома к концу терапии 28,4 балла по шкале MFI-20.
- Среди пациентов 1-й группы к окончанию исследования оказалось достоверно больше пациентов с полным или значительным восстановлением всех показателей качества жизни (опросник профиля влияния болезни – SIP).

Таким образом, основным преимуществом препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 является мультимодальный механизм его воздействия (нейропротекторное, мембраностабилизирующее, антиоксидантное и антигипоксантное действия, и дополнительные эффекты в виде ноотропного и анксиолитического действия, а также отсутствие нежелательных побочных эффектов.

Высокая эффективность и безопасность длительной последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 подтверждены многочисленными исследованиями, а новая уникальная дозировка 250 мг в 1 таблетке позволит врачу не только избежать полипрагмазии, но и увеличить приверженность пациентов к терапии.

# Синдром Гийена–Барре и COVID–19: клинические наблюдения



Северо-Западный  
федеральный медицинский  
исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова

С.А. Бондарь, д.м.н., А.Л. Маслянский, А.Ю. Смирнова, к.м.н. М.А. Новожилова, к.м.н., К.В. Симаков, д.м.н. С.Н. Янишевский, член–корр. РАН А.О. Конради  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт–Петербург

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

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

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

## Guillain–Barré syndrome and COVID–19: clinical cases

S.A. Bondar, A.L. Maslyansky, A.Yu. Smirnova, M.A. Novozhilova, K.V. Simakov, S.N. Yanishevskiy, A.O. Konradi  
V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg

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

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

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

## Введение

Со времени возникновения вспышки новой коронавирусной инфекции (COVID–19), увеличившейся впоследствии до масштабов пандемии, получены многочисленные данные о ее возможных

клинических манифестациях. Хотя наиболее часто наблюдаются респираторные симптомы и признаки, количество сообщений о неврологических проявлениях заболевания возрастает [1]. Среди них одним из редких является

синдром Гийена–Барре (СГБ), на момент написания этой статьи опубликованы данные о 37 таких случаях [2].

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

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

Согласно имеющимся экспериментальным и клиническим данным патогенез СГБ обусловлен не прямым невропатическим действием инфекционного агента, а иммунным ответом на предшествующую инфекцию с перекрестным реагированием с компонентами периферических нервов по механизму молекулярной мимикрии [4]. Иммунный ответ может быть направлен на миелин или аксоны периферических нервов, что приводит к демиелинизирующей и аксональной формам СГБ [3]. Вероятно, этот патогенез относится и к SARS-CoV-2-индуцированному СГБ, учитывая сроки развития данного состояния (обычно после 10-го дня от начала COVID-19) и отсутствие РНК возбудителя в ликворе пациентов [2].

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

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

### Клиническое наблюдение № 1

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

При поступлении: температура тела 38,8 °С, сатурация кислорода (SpO<sub>2</sub>) при дыхании комнатным воздухом 88 %, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту, частота сердечных сокращений

(ЧСС) 104 в минуту, артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Пациент не имел вредных привычек и сопутствующих заболеваний, за исключением ожирения (ИМТ 31,8 кг/м<sup>2</sup>). Отмечались следующие клинически значимые отклонения в лабораторных показателях: повышение уровня нейтрофилов ( $6,35 \times 10^9/\text{л}$ , норма  $2,0-5,8 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитопения ( $0,56 \times 10^9/\text{л}$ , норма  $1,2-3,2 \times 10^9/\text{л}$ ) при нормальном уровне лейкоцитов ( $7,3 \times 10^9/\text{л}$ , норма  $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение уровня фибриногена (7,3 г/л, норма 1,9–4,3 г/л), С-реактивного белка (СРБ) (127,2 мг/л, норма 0–5,0 мг/л), ферритина (689 нг/мл, норма 30–400 нг/мл).

Пациенту была назначена терапия азитромицином, гидроксихлорохином, дексаметазоном и эноксапарином натрия, проводилась кислородотерапия (при инсуффляции кислородом SpO<sub>2</sub> 95 %). Диагноз COVID-19 был подтвержден положительным результатом

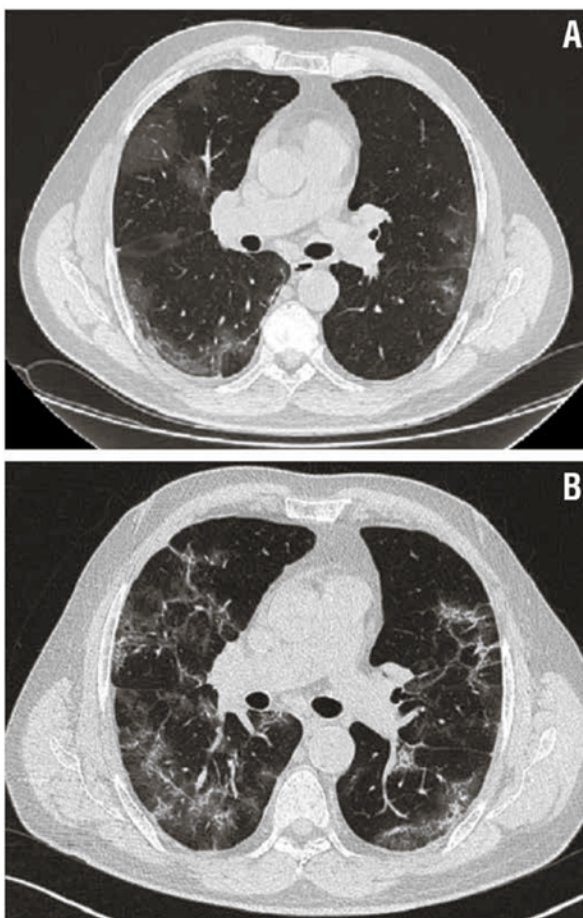


Рисунок 1. Данные КТ органов грудной клетки пациента 58 лет (наблюдение № 1) исходно (7-й день COVID-19; А) и в динамике (14-й день COVID-19; В)

исследования орофарингеального мазка на SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). В последующем этиотропная терапия была заменена на лопинавир/ритонавир и интерферон  $\beta$ -1b в связи с развитием одышки, увеличением общего объема поражения легочной ткани до 80 % и появлением свежих участков интерстициальных изменений в легких при повторной КТ органов грудной клетки (рис. 1B).

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

При неврологическом осмотре выявлено: мышечная сила – 2 балла в нижних конечностях и 3 балла в верхних конечностях по 5-балльной шкале, глубокие рефлексы снижены, более выраженное снижение – в нижних конечностях. Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ): цитоз  $13 \times 10^6/\text{л}$  (норма  $0,0\text{--}4,0 \times 10^6/\text{л}$ ), белок  $2,49$  г/л (норма  $0,15\text{--}0,45$  г/л). Таким образом, учитывая прогрессирующую двигательную слабость восходящего характера с развитием тетрапареза, снижение глубоких сухожильных

рефлексов, умеренный плеоцитоз и повышение уровня белка в СМЖ – диагностические критерии СГБ, был установлен диагноз [1]. В пользу диагноза СГБ также свидетельствовали симметричность поражений и наличие боли [2]. Было начато лечение внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозе  $0,4$  г/кг в сутки в течение 5 дней.

На 3-й день от начала терапии ВВИГ появилась осиплость голоса без нарастания одышки, но улучшились значения лабораторных показателей: нормализация содержания СРБ ( $1,0$  мг/л), повышение уровня лимфоцитов ( $1,02 \times 10^9/\text{л}$ ). На КТ органов грудной клетки – положительная динамика в виде значительного снижения плотности, уменьшения протяженности изменений в легких с наличием линейных консолидаций преимущественно в задних отделах легких, объем поражения уменьшился до 65 %. После завершения курса терапии ВВИГ у пациента появились галлюцинации, дезориентация в пространстве и времени, дестабилизация гемодинамики с тахикардией  $130$  уд/мин, снижением АД до  $65/30$  мм рт. ст., тахипноэ (ЧДД  $38$  в минуту) с  $\text{SpO}_2$  68 %, хрипы в легких, макрогематурия. Была начата инвазивная вентиляция легких (ИВЛ), инотропная поддержка допамином, норэпинефрином.

При исследовании газового состава артериальной крови выявлен метаболический ацидоз без респираторной компенсации: рН  $7,13$  (норма  $7,35\text{--}7,45$ ),  $\text{HCO}_3^-$   $14,1$  ммоль/л (норма  $21,0\text{--}28,0$  ммоль/л),  $\text{pCO}_2$   $44,0$  мм рт. ст. (норма  $32,0\text{--}48,0$  мм рт. ст.). В коагулограмме – удлинение активированного частичного тромбопластинового времени ( $47,3$  с, норма  $28,6\text{--}38,2$  с), протромбинового времени ( $16,7$  с, норма  $11,5\text{--}14,5$  с), снижение протромбина (по Квику) ( $62$  %, норма  $<70$  %), нормальное содержание фибриногена ( $2,7$  г/л), повышение уровня D-димера ( $2,91$  нг/мл). Оценка по шкале диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) Международно-

го общества тромбоза и гемостаза (ISTH, International Society of Thrombosis and Haemostasis) составила 5 баллов, что соответствовало диагнозу ДВС-синдрома. При интубации трахеи возникла кровоточивость слизистой ротоглотки, перешедшая в кровотечение, которое было остановлено передней тампонадой носа, применением этамзилата, транексамовой кислоты и неоднократными инфузиями свежзамороженной плазмы. В связи со значительной кровопотерей (снижение уровня гемоглобина с  $123$  г/л до  $67$  г/л) проводилась трансфузия эритроцитарной взвеси.

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

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

Таблица 1. Данные электронейромиографии

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

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

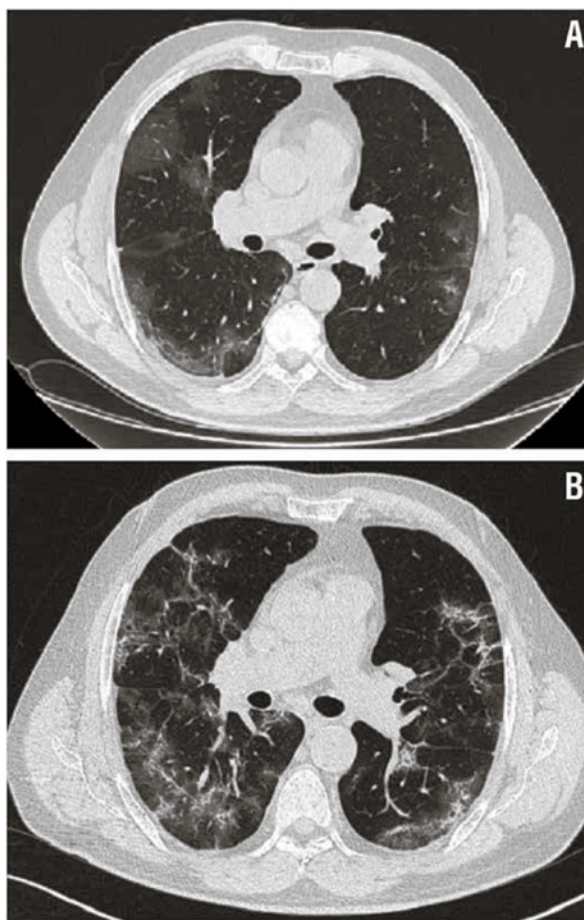
Проводилось восстановительное лечение (лечебная гимнастика). На 46-й день мышечная сила в левой верхней конечности – 3 из 5 баллов (максимальное снижение за время заболевания до 2 баллов), в правой – 2 из 5 баллов (максимальное снижение до 2 баллов), в нижних конечностях – 1 из 5 баллов (максимальное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

### Клиническое наблюдение № 2

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

При поступлении: температура тела 36,5 °С, SpO<sub>2</sub> при дыхании комнатным воздухом 97 %, ЧДД 18 в минуту, ЧСС 100 в минуту, АД 140/80 мм рт. ст., ИМТ 38,1 кг/м<sup>2</sup>. Пациент имел в анамнезе артериальную гипертензию, принимал эналаприл. Неврологический

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



осмотр: нарушение чувствительности по полиневритическому типу, сенситивная атаксия без изменений мышечной силы. На КТ органов грудной клетки определялись субплеврально расположенные участки интерстициальной инфильтрации по типу матового стекла, поражение легочной тка-

ни составляло 15 % (рис. 2А). РНК SARS-CoV-2 из материала орофарингеального мазка методом ПЦР-РВ не обнаружена.

В лабораторных показателях имелись следующие отклонения от нормальных значений: повышение уровней фибриногена (4,96 г/л), D-димера (1361,7 нг/мл), ферри-

тина (1252 нг/мл), ИЛ-6 (95,4 пг/мл, норма 0,0–3,3 пг/мл), АЛАТ (57,2 Ед/л, норма 0,0–41,0 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (48,3 Ед/л, норма 0,0–38,0 Ед/л), тромбоцитоз ( $465 \times 10^9/\text{л}$ ). Начато лечение гидроксихлорохином, азитромицином, надропарином кальция. На 5-й день от появления неврологических симптомов возникла слабость в нижних и верхних конечностях. Выявлено снижение мышечной силы как в верхних (4 из 5 баллов), так и в нижних (4 из 5 баллов) конечностях. При КТ головного мозга без внутривенного контрастирования патологических изменений не было, за исключением умеренного расширения субарахноидальных пространств. Мышечная слабость быстро прогрессировала. На 7-й день мышечная сила в верхних и нижних конечностях составляла 1 из 5 баллов, глубокие рефлексы нижних и верхних конечностей были крайне слабыми, отсутствовали коленные и ахилловы рефлексы, выявлялось нарушение тактильной, болевой чувствительности по полиневритическому типу («перчатки» и «носки»), у пациента появилось ощущение неполного вдоха ( $\text{SpO}_2$  92 % на фоне инсуффляции кислородом через носовые канюли со скоростью 10 л/мин). Выполнено исследование СМЖ: цитоз  $10^6/\text{л}$ , белок 0,82 г/л. Таким образом, с учетом прогрессирующей мышечной слабости с развитием тетрапареза, снижения глубоких сухожильных рефлексов, повышения содержания белка в СМЖ без плеоцитоза (альбумино-цитологическая диссоциация), был установлен диагноз СГБ. Антитела к ганглиозидам (GM1, GM2, GM3, GDa, GDb, GT1b, GQ1b) отсутствовали. Возможности проведения ЭНМГ с целью уточнения варианта заболевания не было.

В течение двух дней после постановки диагноза – снижение кашлевого, небного рефлексов, прогрессирование нарушения чувствительности до уровня коленных суставов, снижение мышечной силы до 0/5 баллов в нижних и верхних конечностях, отсутствие

глубоких рефлексов на нижних конечностях, возникновение дизартрии, прогрессирование дыхательной недостаточности ( $\text{SpO}_2$  90 % на фоне инсуффляции кислородом через носовые канюли со скоростью 8 л/мин в прон-позиции, ЧДД 26 в минуту). У пациента развилось ОПП, соответствующее III стадии (повышение уровня креатинина сыворотки крови в 4,6 раза по сравнению с исходным уровнем в течение 7 дней, с 82,4 мкмоль/л до 381,0 мкмоль/л, с повышением уровня мочевины до 15,2 ммоль/л. Отмечалось нарастание уровня фибриногена (5,9 г/л), ЛДГ (434,8 Ед/л, норма 135–225 Ед/л), ферритина (1975 мкг/л), снижение содержания ИЛ-6 (19,1 пг/мл), СРБ был незначительно повышен (7,0 мг/л).

При исследовании газового состава артериальной крови выявлен метаболический ацидоз без респираторной компенсации: рН 7,24,  $\text{HCO}_3^-$  19,5 ммоль/л, рСО<sub>2</sub> 46,9 мм рт. ст.

Далее – резкое снижение  $\text{SpO}_2$  до 60 %, дыхание Чейна-Стокса, дестабилизация гемодинамики (АД 70/50 мм рт. ст.). Потребовалось проведение ИВЛ, инотропной поддержки норэпинефрином. Было начато лечение СГБ плазмообменом. Оба метода лечения СГБ – ВВИГ и плазмообмен – были доступны, и для них не было противопоказаний. Однако, принимая во внимание значительное нарушение функции почек, в данной клинической ситуации предпочтительным казался плазмообмен (выполнено 5 сеансов).

Повторная КТ органов грудной клетки: ателектаз нижней доли правого легкого, положительная динамика в виде субтотального регресса двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии (рис. 2В). В общем анализе крови – лейкоцитоз ( $22,8 \times 10^9/\text{л}$ ), преимущественно за счет нейтрофилов ( $20,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Был диагностирован диффузный двусторонний эндобронхит, начата антибактериальная терапия эртапенемом. Неоднократно рецидивировала фебрильная лихорадка (40,0 °С), которую не удавалось

снизить антипиретическими препаратами; для достижения управляемой нормотермии применялся аппарат Arctic Sun.

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

### Обсуждение

В обоих клинических наблюдениях имелись типичные проявления COVID-19: респираторные симптомы (одышка, сухой кашель), лимфоцитопения, интерстициальная пневмония с изменениями легочной ткани по типу матового стекла. Пациенты – мужчины 58 лет, что характерно для случаев СГБ, развившихся на фоне COVID-19 (преобладающий возраст больше 50 лет, средний возраст 58,7 года). Интервал от 5 до 13 дней от появления первых симптомов COVID-19 до манифестации



СГБ схож с интервалом при СГБ, возникающем после других инфекций [2, 11]. На фоне симптомов СГБ определялся тромбоцитоз, вероятно, как реакция на инфекцию. У наших пациентов СГБ протекал более тяжело – им потребовалось проведение ИВЛ, у обоих развились сепсис и ОПП, приведшие к смерти одного из пациентов. В первом клиническом случае цитоз в СМЖ составлял более  $5 \times 10^6/\text{л}$ , но менее  $50 \times 10^6/\text{л}$  ( $13 \times 10^6/\text{л}$ ), что редко встречается при СГБ как на фоне COVID-19 (6 %), так и после других перенесенных инфекций (15 %), но не исключает данного диагноза [12].

Антитела к ганглиозидам могут быть связаны с различными

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

определение антител к ганглиозидам выполнялось одному пациенту, и они не были обнаружены.

### Заключение

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

### Список литературы:

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

# Современная медикаментозная терапия дорсалгии



В.В. Скворцов, д.м.н., доцент; С.С. Байманкулов  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

**Резюме:** В последние годы наблюдается значительный рост количества больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, часто приводящими к инвалидизации пациентов. Особое место в структуре заболеваний опорно-двигательного аппарата занимает поражение позвоночника, вызывающее развитие болей в спине (дорсалгии). Дорсалгии являются одной из наиболее частых причин обращения больных к врачу, занимая пятое место среди всех обращений. Дорсалгии являются чрезвычайно актуальной проблемой современной медицины. Это вызвано их широкой распространенностью в популяции, частым поражением лиц молодого трудоспособного возраста, что обуславливает и социально-экономическую значимость данной проблемы. Так, эпизоды болей в спине ежегодно развиваются у половины трудоспособного населения, чаще всего возникая у лиц в возрасте от 20 до 50 лет. По данным эпидемиологических исследований, у 63,5 % людей дорсалгии возникают в возрасте 35–45 лет, а по частоте развития временной нетрудоспособности занимают третье место после заболеваний органов дыхания и кровообращения, составляя примерно 25 % от общих потерь рабочего времени.

**Ключевые слова:** боль, дорсалгия, миорелаксанты.

## Modern drug therapy for diabetic polyneuropathy (DPN)

Skvortsov V.V., Baymankulov S.S.  
VSMU

### Введение

Согласно определению, предложенному Международной Ассоциацией по Изучению Боли (IASP), «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое человеком в терминах такого повреждения».

Дорсалгии чаще всего возникают при воспалительных (серонегативных) спондилоартропатиях, в частности при анкилозирующем спондилите (АС) и дегенеративных заболеваниях позвоночника (спондилоартроз, остеохондроз) [6].

Также дорсалгии могут быть следствием миофасциальных болей. Это боли, возникающие в одноименных структурах как вследствие чрезмерной перегрузки мышц, иррациональной нагрузки (нарушения двигательного

стереотипа), так и при травмах мышц, фиксирующих позвоночник и пояс верхних и/или нижних конечностей. Возможно наличие миофасциального болевого синдрома вследствие висцеро-вертебральных рефлекторных влияний [1,3].

Наиболее постоянные клинические проявления при этом синдроме возникают в следующих мышцах: горизонтальная порция трапециевидной мышцы, надостная, подостная мышцы, мышца, поднимающая лопатку, ромбовидные мышцы. При боли в нижней части спины: разгибатель спины в поясничном отделе, квадратная мышца поясницы, подвздошно-поясничная мышца, натягиватель широкой фасции, средняя ягодичная мышца [1, 2].

Независимо от локализации миофасциальная боль характе-

ризуется наличием триггерных участков, расположенных в скелетных мышцах. Триггерная точка определяется как участок гиперирритации, определяемый при пальпации (активный триггер) или в покое (пассивный триггер), пальпаторно всегда определяется наличие участков фиброза в мышечных волокнах.

### Патогенез

Основными механизмами развития дорсалгий при вышеперечисленных заболеваниях являются воспаление и мышечный спазм (рис. 1).

Известно, что дегенеративные изменения в тканях позвоночно-двигательных сегментов приводят к развитию «неврогенного» асептического воспаления, которое является одним из механизмов развития боли. Другой

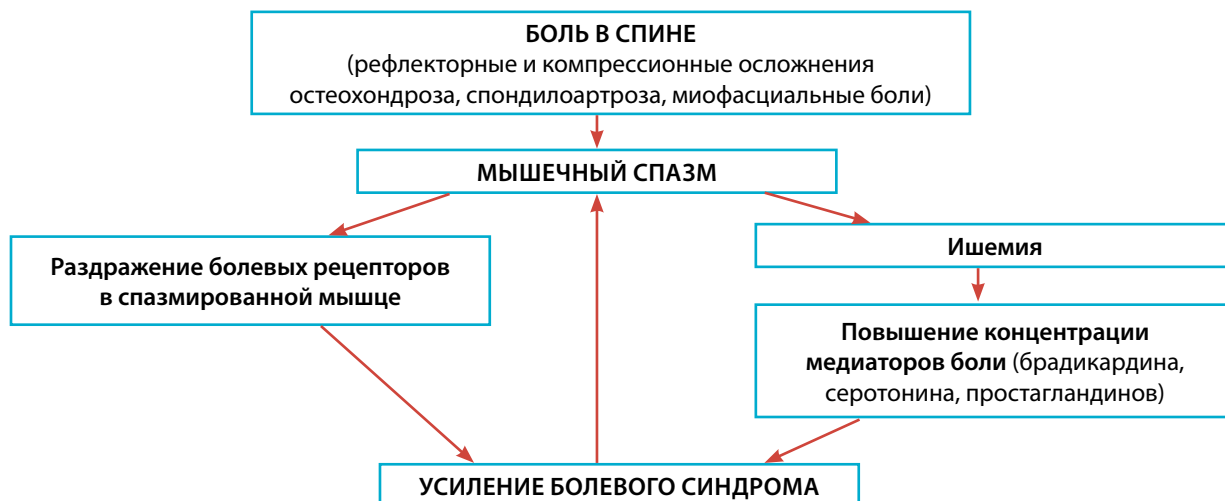


Рисунок 1. Мышечный спазм при болях в спине

механизм связан с раздражением нервных окончаний – ноцицепторов, локализованных в капсулах дугоотростчатых суставов и прилегающих структурах позвоночно-двигательного сегмента в ответ на патологические изменения в них, что приводит к возникновению мышечного спазма [7]. Как правило, мышечный спазм является физиологическим ответом на боль, что способствует иммобилизации пораженного сегмента позвоночника и созданию мышечного корсета. Однако сам мышечный спазм приводит к усилению стимуляции болевых рецепторов, что ведет к усугублению боли и формированию так называемого «порочного круга» (рис. 2).

Согласно современным представлениям, регуляция мышечного тонуса осуществляется под влиянием центральной и периферической импульсации альфамотонейронов спинного мозга. Эти мотонейроны расположены в задних рогах спинного мозга, осуществляют иннервацию мышечных волокон. Специфическая болевая импульсация поступает через задние корешки в нейроны задних рогов спинного мозга, откуда она по ноцицептивным путям достигает центральной нервной системы. Одновременно происходит активация альфа- и гаммамотонейронов передних рогов спинного мозга, что усиливает спастическое сокращение мышцы,

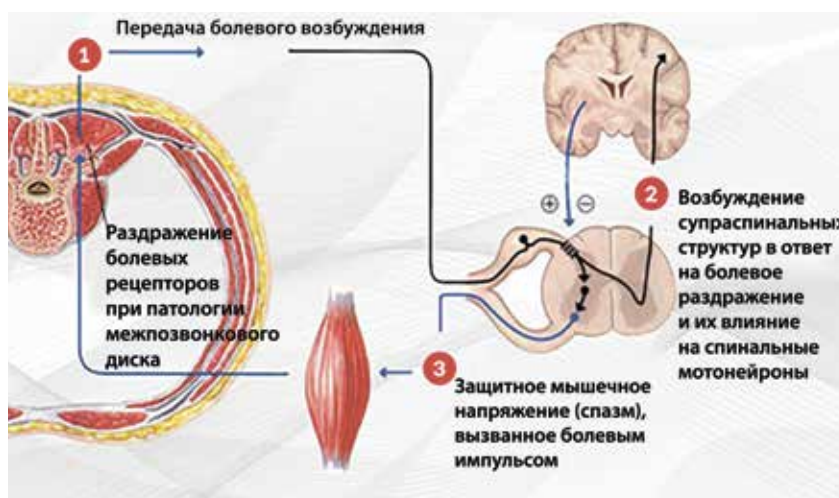


Рисунок 2. Механизм развития «порочного круга»

иннервируемой данным сегментом спинного мозга. С другой стороны, мышечный спазм усиливает стимуляцию ноцицепторов мышцы. В спазмированных мышцах развивается локальная ишемия, что усиливает активацию ноцицепторов мышцы. Таким образом, спазмированная мышца становится источником дополнительной ноцицептивной импульсации, которая поступает в клетки задних рогов спинного мозга. Усиленный поток болевой импульсации увеличивает активность передних мотонейронов, что ведет к еще большему спазму мышцы. Так формируется замкнутый «порочный круг»: спазм-боль-спазм. Таким образом, в развитии боли и функциональных нарушений при заболеваниях позвоночника существенную роль играет мышечный спазм [11].

### Лечение

Основная задача медикаментозного лечения быстро и эффективно купировать болевой синдром, устранить мышечный спазм с минимальной фармакологической и фармакоэкономической нагрузкой на пациента.

Редукция болевого синдрома позволяет в кратчайшее время перейти к восстановительному лечению (лечебная гимнастика – коррекция двигательного стереотипа, массаж, постизометрические релаксации) и дальнейшей профилактике рецидивов.

Учитывая различные механизмы развития дорсалгий, необходимо использование комплексного фармакологического подхода к лечению. Он основан на устранении боли в соответствии с наличием асептического неврогенного воспа-

ления, сопровождающего дегенеративные процессы в структурах позвоночника, и хронического воспалительного процесса при серонегативных спондилоартропатиях. Также не менее важным компонентом лечения является купирование мышечного спазма. Таким образом, медикаментозная терапия включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и вспомогательных анальгетических средств (миорелаксанты).

Механизм действия НПВП заключается в ингибировании циклооксигеназы-1, -2 (ЦОГ-1, ЦОГ-2), способствующей превращению арахидоновой кислоты в простагландины.

Из этой группы препаратов хорошо проявил себя флурбипрофен – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС), производное фенилпропионовой кислоты, обладающее анальгезирующим и противовоспалительным действием. На моделях повреждения седалищного нерва при нейропатической боли у крыс и мышей снижает высвобождение глутамата в заднем роге спинного мозга, вызванное повреждением седалищного нерва, и тем самым облегчает боль. Это опосредовано восстановлением баланса эндоканнабиноидов (eCB), который нарушается после повреждения периферических нервов в DRG, спинном мозге и переднем мозге, что эффективно в лечении нейропатической боли. В Казахстане флурбипрофен, выпускается под брендом Мапрофен® в форме таблеток по 100 мг № 30, производитель – Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика.

Согласно данным Cochraine Library, имеются убедительные доказательства эффективности миорелаксантов при острой неспецифической боли в нижней части спины. [3, 6].

Одним из известных и широко применяемых миорелаксантов является тиоколхикозид, получаемый из натурального гликозида колхикозида.

Тиоколхикозид обладает миорелаксирующим, противовоспалительным, анальгезирующим и анестезирующим действием и минимальными побочными эффектами.

В отличие от других миорелаксантов тиоколхикозид не оказывает курареподобного эффекта, не угнетает дыхание. Кроме того, данный препарат не оказывает какого-либо воздействия на сердечно-сосудистую систему. В Казахстане тиоколхикозид выпускается под брендом Тиозид® в виде таблеток по 8 мг № 10 в упаковке и растворов 4 мг № 6 ампул, производитель – Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика.

Тиозид® (тиоколхикозид) применяется в клинической практике при ряде патологий:

- гипертонусе мышц (мышечные спазмы, мышечные контрактуры);
- на фоне заболеваний органов костно-мышечной системы: спондилеза, цервикальных и люмбальных синдромов, кривошеи;
- мышечно-тоническом синдроме при заболеваниях периферической нервной системы: цервико-брахиальной невралгии, ишиалгии;
- гипертонусе мышц при рассеянном склерозе, паркинсонизме;
- мышечно-тоническом синдроме, обусловленном травмой головного и спинного мозга;
- спастико-тонических синдромах при заболеваниях ЦНС: после перенесенного инсульта, при опухолях головного и спинного мозга;
- в период реабилитации после травматологических и ортопедических операций, для устранения мышечных контрактур;
- при гипертонусе мышц при артрозах, ревматических заболеваниях;
- мышечно-тоническом синдроме при спортивных травмах.

Тиоколхикозид активно используется в США и странах ЕС и доказал свою эффективность в многоцентровом рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании при острой боли в пояснице [4, 5, 8, 9]. Исследование было проведено в период с июля 1998 по март 2000 года в пяти центрах с участием 149 пациентов с острой болью в пояснице, получавших тиоколхикозид в течение 5 дней. Первичным критерием оценки было наличие спонтанной боли по визуальной оценочной шкале (VAS). Обе группы показали улучшение по спонтанной боли, оцененной VAS, в конце 1-го дня. Статистически значимым было улучшение в группе тиоколхикозида на 3-й день ( $p < 0,001$ ).

Интересные данные получены и в результате клинических исследований, изучающих эффективность и переносимость тиоколхикозида. Сравнительное контролируемое исследование по оценке эффективности и переносимости тиоколхикозида в сочетании с НПВП и монотерапией НПВП проводилось отечественными авторами у больных АС и остеоартрозом (ОА) крупных суставов в течение 14 дней. Результаты исследования показали, что на фоне комбинированной терапии у больных АС эффективность лечения была на 26,5 % выше, чем в группе больных, получавших только НПВП, а у больных ОА – на 11,2 % соответственно [22]. Эффективность и хорошая переносимость тиоколхикозида подтверждена и результатами зарубежных исследований, в том числе и многоцентровых, с участием 2251 пациента с острой болью, вызванной мышечным спазмом в пояснице, шее или плече. 88 % пациентов оценили результат лечения как хороший или очень хороший. При этом хорошую и очень хорошую переносимость препарата отметили 90 % пациентов. Полученные результаты позволили авторам рекомендовать тиоколхикозид как препарат выбора среди миорелаксантов для

лечения боли, связанной с мышечным спазмом [23].

Данные о том, что применение тиоколькозида потенцирует эффект НПВП и улучшает их переносимость со стороны ЖКТ, также подтверждены результатами клинических исследований [19, 24]. Установлено, что у пациентов, получающих комбинацию тиоколькозида (Тиозид®) и флурбипрофена (Мапрофен®) эффективность лечения оказалась достоверно выше. Частота ЖКТ-побочных эффектов, включая кровотечения, была достоверно ниже на комбинированной терапии, чем у пациентов, получающих только флурбипрофен: 20 % и 6 % соответственно ( $p = 0,002$ ) [24].

Таким образом, результаты проведенных исследований демонстрируют, что использование тиоколькозида повышает эффективность НПВП без увеличения частоты побочных реакций со стороны ЖКТ. Тиоколькозид признан эффективным препаратом для лечения боли, связанной с мышечным спазмом. В настоящее время он применяется в качестве вспомогательного анальгетического препарата в ревматологии, травматологии, ортопедии.

В комплексном лечении дорсалгии немаловажное значение имеют НПВС местного применения. Нобел Алматинская Фарма-

цевтическая Фабрика выпускает комбинированный препарат Тиодекса® в виде геля. Это комбинация декскетопрофена и тиоколькозида применяется местно при разных патологиях:

- ревматические болезни (например, остеоартрит, ревматоидный артрит, периартрит, тендинит, тенозинвит и бурсит);
- травма мягких тканей (например, растяжение связок);
- заболевания опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся болью, воспалением и напряжением мышц.

Включение в данный препарат НПВС декскетопрофена было обосновано тем, что он обладает выраженным и быстрым обезболивающим и противовоспалительным эффектом, а также хорошим профилем безопасности, что обусловлено его коротким периодом полувыведения и отсутствием кумулятивного эффекта. Так, в многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании, включавшем 370 пациентов, сравнивался анальгетический эффект декскетопрофена и диклофенака при острой боли в спине. Степень уменьшения боли составила 39 % при приеме декскетопрофена и 33 % – диклофенака; значимых симптомов непереносимости в обеих группах не отмечено [10].

## Заключение

Необходимость проведения комплексной терапии с использованием НПВП и миорелаксантов определяется сложным патогенезом боли в спине. Результаты вышеперечисленных исследований подтверждают эффективность и безопасность тиоколькозида в комплексной терапии дорсалгий различного генеза. Эффективное применение тиоколькозида в комбинации с НПВП не сопровождается увеличением побочных реакций со стороны ЖКТ и даже обладает лучшей переносимостью. Комбинация тиоколькозида и НПВП, в частности флурбипрофена (Мапрофен®), и комбинация Тиодекса® (декскетопрофен + тиоколькозид) в виде геля, позволяет повысить эффективность лечения без увеличения частоты побочных реакций со стороны ЖКТ. Комплексная терапия препаратами флурбипрофен (Мапрофен®), (тиоколькозид) Тозид® и топикальное применение геля Тиодекса® (декскетопрофен + тиоколькозид) способствует достижению оптимального обезболивания, помогает предотвратить развитие стойких деформаций суставов и позвоночника, способствует сохранению функции опорно-двигательного аппарата, улучшает качество жизни пациентов.

## Список литературы:

1. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач. 2002; 4: 15–19.
2. Парфенов В.А. Диагноз и лечение при болях в спине // РМЖ. 2004; т. 12, № 2: 115–119.
3. Бадюкин В.В. Значение миорелаксантов в купировании болевого синдрома и мышечного гипертонуса при ревматических заболеваниях // РМЖ. 2009, т. 17, № 3: 190–194.
4. WHO Department of Epidemiology and Community Health. Low back pain initiative. 1999.
5. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в спине // Consilium medicum. 2002; 4 (2): 96–102.
6. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Хоменко В.В., Бабадаева Н.М. // РМЖ. 2003; т. 11, № 23: 1316–1319.
7. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Роль мышечного спазма в формировании болевого синдрома при спондилоартрозе // РМЖ. 2005, т. 13, № 10, репринт.
8. Бельский А.Г., Насонов Е. Л. Дорсалгии при воспалительных заболеваниях позвоночника // РМЖ. 2003, т. 11, № 7: 379–381.
9. Бадюкин В.В. Применение Сирдалуда в ревматологической практике // РМЖ. 2005; т. 12, № 24: 1586–1589.
10. Парфенов В.А., Батышева Т.Т. Боли в спине: болезненный мышечный спазм и его лечение миорелаксантами // Лечащий Врач. 2003, № 4: 34–39.
11. Дамулин И.В. Синдром спастичности и основные направления его лечения // Журнал неврологии и психиатрии. 2003; № 12: 4–9.
12. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
13. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Дорсопатии новый взгляд на проблему диагностики и лечения // Современная ревматология. 2010; 1: 28–31.

14. Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии // *Consilium Medicum*. 2009, т. 11, № 2, с. 50–55.
15. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006.
16. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний (рук-во для практикующих врачей). Под общей ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литера, 2003. 506 с.
17. Данилов А.Б. Возможности применения гизанидина (Сирдалуда) в клинической практике. Обзор литературы // *РМЖ*. 2009, т. 17, № 19: 1–7.
18. Coward D.M. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action // *Neurology*. 1994; 44, 11 (Suppl. 9): 6–11.
19. Sirdalud Ternilin Asia-Pacific group. Efficacy and gastroprotective effects of tinidizine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm // *Curr Ther Res*. 1998; 59: 13–22.
20. Ушкалова Е.А. Миорелаксант центрального действия тизанидин в клинической практике // *Consilium Medicum*. 2005; т. 7, № 8: 681–683.
21. Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Неврология в общемедицинской практике. М., 2001.
22. Кудрявцева И.В., Чижов Н.Н., Сентякова Т.Н., Брагинская Н.Н. и др. Новые лекарственные препараты в ревматологии.
23. Hutchinson D.R., Daniels F.A. A multinational study in general practice to evaluate the effectiveness and tolerability of tizanidine in the treatment of painful muscle spasms // *Br J Clin Res*. 1990; 1: 39–48.
24. Berry H., Hutchinson D.R. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice // *J Int Med Res*. 1988; 16: 83–91

# Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера



Г.Р. Бикбавова, к.м.н., С.И. Лопата, к.м.н.,  
М.Б. Кидалов, к.м.н., В.А. Ахмедов, профессор  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

За последние 10 лет ведущие специалисты по изучению патогенеза болезни Альцгеймера (БА) предположили, что в развитии БА ведущую роль могут играть иммуноопосредованные системные воспалительные реакции. Нами обобщены литературные данные о потенциальном влиянии нарушений функций кишечной микробиоты на развитие БА. Использовались литературные источники с ресурсов Google Scholar, PubMed. Как известно, некоторые из представителей кишечной микрофлоры продуцируют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), имеющую нейропротективную функцию и способную подавлять иммунные воспалительные реакции, а также участвовать в пролиферации нейронов-предшественников. Кишечная микробиота участвует в синтезе серотонина, который играет решающую роль в процессах обучения, формировании памяти и высших когнитивных функций, которые страдают при БА. Низкое содержание кишечных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает количество ГАМК и серотонина в кишечнике и ЦНС, что может опосредовать запуск каскада системной воспалительной реакции и нарушение высших когнитивных функций. *Lactobacillus* в числе продуктов метаболизма продуцируют 3-(3'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту и 3-гидроксибензойную кислоту, которые способны тормозить сборку  $\beta$ -амилоида из белка-предшественника, следовательно, поддержание физиологической функции *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, амилоидный каскад, кишечная микробиота, микробиом, дисбиотические процессы, антибиотикотерапия, синдром системного воспалительного ответа.

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Лопата С.И., Кидалов М.Б., Ахмедов В.А. Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера. РМЖ. 2021; 6:93–95.

## Potential role of the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease

G.R. Bikbavova, S.I. Lopata, M.B. Kidalov, V.A. Akhmedov  
Omsk State Medical University, Omsk

Over the past 10 years, leading experts in the study of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis have suggested that immune-mediated systemic inflammatory responses may play a leading role in AD development. We have summarized the literature data on the potential impact of gut microbiota disorders on AD development. Publications from Google Scholar and PubMed resources were used in this study. It is known that some gut microflora representatives produce gamma-aminobutyric acid (GABA), which has a neuroprotective function and can inhibit immune-inflammatory responses, as well as participate in the proliferation of neuronal precursor cells. The gut microbiota participates in the synthesis of serotonin, which plays a crucial role in the processes of learning, memory formation, and higher cognitive functions that are affected in AD. A low amount of intestinal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* reduces the amount of GABA and serotonin in the intestine and central nervous system, which can mediate the launch of a systemic inflammatory response cascade and impaired higher cognitive functions. *Lactobacillus* among the metabolic products produces 3-(3'-hydroxyphenyl)-propionic acid and 3-hydroxybenzoic acid, which can inhibit the assembly of  $\beta$ -amyloid from the protein precursor. Therefore, the maintenance of *Lactobacillus* physiological function can play a key role in AD prevention.

**Keywords:** Alzheimer's disease, amyloid cascade, gut microbiota, microbiome, dysbiotic processes, antibiotic therapy, systemic inflammatory response syndrome.

For citation: Bikbavova G.R., Lopata S.I., Kidalov M.B., Akhmedov V.A. Potential role of the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease. RMJ. 2021; 6:93–95 (in Russ.).

**Введение**

Болезнь Альцгеймера (БА) – гетерогенное нейродегенеративное заболевание, основу которого составляет внеклеточное отложение β-амилоида в виде бляшек (сенильные бляшки), а также необратимое перерождение нейронов в функционально неактивные тельца с содержанием агрегированного гиперфосфорилированного τ-белка в виде фибрилл [1].

Болезнь Альцгеймера дебютирует чаще всего после 65 лет (95 % случаев), реже – до 65 лет (5 % случаев). Известно, что 1–2 % случаев БА обусловлены наследственными факторами, болезнь наследуется аутосомно-доминантно, проявляется в очень раннем возрасте и имеет крайне неблагоприятное течение [1].

Раньше ведущим звеном в патогенезе БА считался амилоидный каскад – комплекс реакций, в результате которых избыточно синтезировался нейротоксичный β-амилоид. Однако в последнее десятилетие многие данные свидетельствуют о недостаточном уровне доказательности гипотезы амилоидного каскада в патогенезе БА [2]. Группой ученых экспериментально доказано, что терапия таргетными препаратами не тормозит сборку β-амилоида, из чего следует, что в патогенезе БА могут играть роль и другие факторы [3].

Ряд авторов полагают, что возрастные (у людей старше 70 лет) качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника способствуют формированию системного воспалительного ответа, который обуславливает развитие многих заболеваний, включая БА [3, 4]. В работе В.А. Зуева [5] обобщенно представлена роль inflamm-aging (воспаление-старение) – слабовыраженного хронического воспаления иммунного генеза, не связанного с инфекционным процессом, обусловленного повышением содержания воспалительных цитокинов и играющего свою роль в патогенезе БА (рис. 1).

**Роль кишечной микробиоты**

Микробиота различных отделов ЖКТ отличается качественным и количественным разнообразием: желудок содержит около 10<sup>1</sup> микробных клеток на 1 г содержимого, двенадцатиперстная кишка – 10<sup>3</sup> клеток, тощая кишка – 10<sup>4</sup> клеток, подвздошная – 10<sup>7</sup> клеток, ободочная кишка содержит 10<sup>12</sup> микробных клеток на 1 г содержимого [6]. Количество бактерий увеличивается от проксимального отдела ЖКТ к дистальному. Примечательно, что толстая кишка содержит 70 % всех микроорганизмов экосистемы человека. В ней преобладают облигатные анаэробы, их содержание в этом отделе пищеварительного тракта превышает количество аэробов в 1000 раз [7, 8].

На основании молекулярного анализа, выполненного методом секвенирования 16SpPHK, выявили, что у взрослых микрофлора толстой кишки представлена 4 известными типами бактерий, включающих следующих представителей родов [6, 9]:

- 1) Firmicutes: Bacillus, Acetobacter, Clostridium, Ruminococcus, Lachnospiraceae, Roseburia, Faecalibacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Enterococcus, Heliobacterium, Heliospirillum, Leuconostoc, Mycoplasma, Spiroplasma, Sporomusa, Staphylococcus, Streptococcus;
- 2) Bacteroidetes: Bacteroides, Prevotella, Parabacteroides, Alistipes,

pes, Porphyromonas, Chlorobium, Flavobacterium, Chlamidia, Prostheco bacter, Verrucomicrobium;

3) Actinobacteria: Bifidobacterium, Corynebacterium, Propionibacterium, Arthrobacter, Micrococcus, Francia, Mycobacterium;

4) Proteobacteria: Enterobacteriaceae, Shigella, Salmonella, Escherichia, Desulfovibri, Klebsiella, Moraxella.

Функции микробиоты кишечника заключаются в синтезе симбиотическими бактериями ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот, антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, детоксикации, усилении активности пищеварительных ферментов и эвакуации содержимого ЖКТ [10]. Нарушение физиологической микробиоты кишечника может оказывать негативное действие на общее состояние макроорганизма, ее патогенный потенциал заключается в стимуляции образования медиаторов воспаления, сенсибилизации с различными аллергическими проявлениями, формировании патогенных клонов путем конъюгации, трансдукции, трансформации, колонизации слизистой оболочки кишечника с развитием патологических состояний [11]. Эти иммунные проявления также вписываются в «гигиеническую гипотезу», объясняющую



**Рисунок 1.** Схема развития слабой хронической воспалительной реакции при ускоренном старении иммунной системы в сочетании с окислительным стрессом, вызываемым дисфункцией митохондрий [5]



рост распространенности аутоиммунной патологии в целом. Суть ее сводится к тому, что в современном обществе происходит уменьшение контакта с микробными антигенами за счет улучшения санитарного состояния окружающей среды, широкого использования антибактериальных препаратов [12].

Важно рассмотреть влияние кишечной микрофлоры на нейропротективные механизмы: *Lactobacillus* в процессе метаболизма продуцируют 3-(3'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту и 3-гидроксibenзойную кислоту. Ряд работ демонстрируют их способность тормозить сборку  $\beta$ -амилоида из белка-предшественника [13]. Продемонстрирован схожий принцип действия уролитининов, которые также являются метаболитами бактерий рода *Lactobacillus*. Авторы высказали предположение, что сохранение функций *Lactobacillus* может играть одну из ключевых ролей в профилактике развития БА [13].

Также некоторые из представителей кишечной микрофлоры являются продуцентами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), выполняющей среди прочего нейропротективную функцию: ГАМК способна подавлять иммунные воспалительные реакции [14], а также активно участвовать в пролиферации нейронов-предшественников через нейротрофический фактор и в формировании синапсов [8, 14]. Авторы также утверждают, что кишечная микробиота участвует в синтезе серотонина, который играет решающую роль в процессах обучения, формировании памяти и высших когнитивных функций, которые страдают при БА. Авторы, обобщая данные, приходят к заключению, что низкое содержание кишечных *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает количество ГАМК и серотонина в кишечнике и ЦНС, что может опосредовать запуск каскада системной воспалительной реакции и нарушение высших когнитивных функций [14].

В другом исследовании выявлена корреляционная зависи-

мость между повышением уровня провоспалительных цитокинов С-Х-С участка хемокина лиганда 2, интерлейкина  $1\beta$  (формируют inflamm-aging) и повышением провоспалительных медиаторов *Escherichia/Shigella* с одновременным снижением противовоспалительных медиаторов *Eubacterium rectale* [15]. Подобное повышение цитокинов выявлено и в ином независимом исследовании [16] и связано с дисбиотическими процессами в кишечнике на фоне приема антибиотиков широкого спектра действия (АШСД). Обе группы исследователей сходятся во мнении, что нарушения функций микробиоты причастны к патогенезу БА и что их влияние на развитие нейродегенеративных заболеваний требует дальнейшего изучения [15, 16].

#### **Влияние антибиотикотерапии на состав кишечной микробиоты и функционирование ЦНС**

Качественные и количественные нарушения в микробиоте кишечника могут быть обусловлены не только пожилым возрастом, особенностями питания и образа жизни, но и индуцированы искусственно нерациональным применением антибактериальных препаратов. Множество исследований подтверждают влияние химиопрепаратов на состав микрофлоры: в контролируемом исследовании экспериментальному животному перорально каждые 12 ч вводили ванкомицин, метронидазол и ампициллин, затем сравнивали содержание в кале пробиотических микроорганизмов с контрольным образцом: после приема данных препаратов исследователи отметили замещение большей части микробиотической популяции *Bacteroides* на протеобактерии и бактерии рода *Pseudomonas* [17]. Результатом данных исследований стал вывод о значительном влиянии АШСД на кишечную микрофлору [16, 17].

Ряд исследователей экспериментально на животных воссоздали модель рутинной антибиотикотерапии [16]: препараты (меропенем, цефоперазон/сульбактам) давались перорально в течение 4 дней, по прошествии которых было проведено бактериологическое исследование кала в сравнении с контрольным образцом. В экспериментальном образце наблюдалось значительное снижение разнообразия флоры со снижением количества пробиотических микроорганизмов (*Lactobacillus*). Также в данном исследовании было отмечено параллельное повышение сывороточных воспалительных цитокинов, включая повышение концентрации ВАСЕ1 – фермента, играющего ключевую роль в образовании  $\beta$ -амилоида. Данное повышение сохранялось и после прекращения введения антибиотиков, что указывает на развитие вялотекущего хронического системного воспаления.

Важную роль в нарушении нейропротективных механизмов при дисбиотических процессах играет тип антибиотика. Ванкомицин, неомицин и бацитрацин не абсорбируются из ЖКТ в системный кровоток, действуя только в пределах просвета кишки, а метронидазол и миноциклин всасываются и проникают через гематоэнцефалический барьер, непосредственно влияя на ЦНС (например, миноциклин способен ингибировать противовоспалительную функцию микроглии). Это позволяет оценить влияние АШСД на ЦНС объективнее: при приеме неабсорбируемых антибиотиков можно доподлинно изучить влияние изменения микробиоты на ЦНС, в то время как при приеме абсорбируемых антибиотиков необходимо также учитывать, кроме ассоциированных с микрофлорой эффектов, и непосредственное влияние антибиотика на ЦНС – такие данные, по мнению многих авторов, следует интерпретировать с осторожностью [18, 19].

**Заключение**

Влияние нарушений микробиоты кишечника на развитие БА по иммуноопосредованному механизму является перспективной и актуальной темой современности и заслуживает дальнейшего изучения. Уже сейчас есть убедительные доказательства

того, что нарушения микробиоценотических связей между представителями микрофлоры кишечника играют важную роль в запуске каскада иммуновоспалительных системных реакций, которые по современным представлениям составляют основу патогенеза БА. Наибо-

лее изучено влияние *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, являющихся продуцентами факторов защиты ЦНС, так что в современных реалиях при наличии широкого выбора антибиотиков назначать их следует только по адекватным показаниям, чтобы избежать дисбиотических нарушений.

**Список литературы:**

1. Long J.M., Holtzman D.M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019;179(2):312–339. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
2. Ricciarelli R., Fedele E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. *Current Neuropharmacology*. 2019;15(6):926–935. DOI: 10.2174/1570159X15666170116143743.
3. Castellani R.J., Plascencia-Villa G., Perry G. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation. *Lab Invest*. 2019; 99:958–970. DOI: 10.1038/s41374-019-0231-z.
4. Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C. et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2017;21(4):455–466. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.002.
5. Зуев В.А. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы. Современные проблемы науки и образования. 2019;4. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28961> (дата обращения: 18.01.2021). [Zuev V.A. Immunological theory of Alzheimer's disease pathogenesis: facts and hypotheses. *Modern problems of science and education*. 2019;4. (Electronic resource.) URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28961> (accessed date: 18.01.2021) (in Russ.)].
6. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
7. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
8. Zhuo L., Zhu H., Zhang L., Qin C. The intestinal microbiome and Alzheimer's disease: A review. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2018;1(3):180–188. DOI: 10.1002/ame2.12033.
9. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
10. Aleksandrova K., Romero-Mosquera B., Hernandez V. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*. 2017;9: e962. DOI: 10.3390/nu9090962.
11. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. *Microdysbiosis and endogenous infection: a guide for physicians*. М.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.)].
12. Sasaki M., Klapproth J.M. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *J Signal Transduct*. 2012;2012:704953. DOI: 10.1155/2012/704953.
13. Park J.Y., Choi J., Lee Y. et al. Metagenome analysis of bodily microbiota in a mouse model of Alzheimer disease using bacteria-derived membrane vesicles in blood. *Exp Neurobiol*. 2017;26:369–379. DOI: 10.5607/en.2017.26.6.369.
14. Tian J., Lu Y., Zhang H. et al. Gamma-aminobutyric Acid Inhibits T Cell Autoimmunity and the Development of Inflammatory Responses in a Mouse Type 1 Diabetes Model. *J Immunol*. 2004;173(8):5298–5304. DOI: 10.4049/jimmunol.173.8.5298.
15. Cattane A., Cattani N., Galluzzi S. et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. 2017;49:60–68. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019.
16. Gu S.L., Gong Y., Zhang J. et al. Effect of the Short-Term Use of Fluoroquinolone and  $\beta$ -Lactam Antibiotics on Mouse Gut Microbiota. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4547–4558. DOI: 10.2147/IDR.S281274.
17. Zarrinpar A., Chaix A., Xu Z.Z. et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun*. 2018;9(1):2872. DOI: 10.1038/s41467-018-05336-9.
18. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
19. Angelucci F., Cechova K., Amlerova J. et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):108. DOI: 10.1186/s12974-019-1494-4.

# Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

В.А. Головачева, Г.Р. Табеева,  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)

**Резюме.** В практике неврологов и терапевтов часто встречаются пациенты с жалобами на головную боль, повышенную утомляемость и раздражительность. Наиболее частые причины головной боли у пациентов амбулаторного звена – первичные головные боли (мигрень и головная боль напряжения). Недостаток сна, стресс, симптомы тревоги и депрессии, злоупотребление обезболивающими препаратами – наиболее распространенные факторы, которые способствуют учащению головных болей. Дефицит магния – еще один фактор, роль которого обсуждается в учащении первичных головных болей, в развитии невротических расстройств и депрессии. К клиническим проявлениям самого дефицита магния принято относить такие неспецифические симптомы, как утомляемость, тревожность, раздражительность, онемения в конечностях, спазмы в ногах, нарушения сна и др.

Дефицит магния распространен среди населения развитых стран, особенно среди женщин репродуктивного возраста, часто встречается при беременности, приеме оральных контрацептивов. Магний участвует в регуляции деятельности нервной системы, в нервно-мышечной передаче, сердечной деятельности, регуляции сосудистого тонуса, свертывании крови и метаболизме костной ткани. Дефицит магния ассоциирован с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, мигрень, остеопороз, депрессия, невротические расстройства (паническое расстройство, генерализованная тревога, различные фобии), фибромиалгический синдром. Стресс может приводить к снижению уровня магния в организме, а недостаток магния, в свою очередь, снижает толерантность к стрессовым ситуациям. Своевременная диагностика и адекватное лечение дефицита магния и ассоциированных состояний представляют собой важные клинические задачи.

Представлен клинический случай пациента с невротическим расстройством, головной болью и дефицитом магния, продемонстрирована эффективность междисциплинарного подхода, включающего образовательную беседу, адекватную терапию для купирования головной боли, терапию препаратом магния и психологические методы. Рассмотрена роль дефицита магния в развитии различных неврологических заболеваний. Обсуждаются наиболее эффективные для терапии соединения магния. Приведены принципы диагностики и лечения пациентов с дефицитом магния.

**Ключевые слова:** стресс, невротическое расстройство, головная боль, тревога, лечение, когнитивно-поведенческая терапия, магний, витамин B6.

Для цитирования: Головачева В.А., Табеева Г.Р. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния. Медицинский совет. 2021;(2):94–100. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В.А. Головачева, ORCID: 0000-0002-2752-4109, e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

Г.Р. Табеева, ORCID: 0000-0002-3833-532X

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

## Neurotic disorder, headache, and stress: experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs

Veronika A. Golovacheva, Gyuzyal R. Tabeeva, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Abstract.** In the practice of neurologists and therapists, patients with complaints of headache, increased fatigue, and irritability are common. The most frequent causes of headaches in ambulatory patients are primary headaches (migraine and tension headaches). Lack of sleep, stress, symptoms of anxiety and depression, and abuse of analgesic drugs are the most common factors that contribute to the frequency of headaches. Magnesium deficiency is another factor, the role of which has been discussed in the frequency of primary headaches, in the development of neurotic disorders and depression. Clinical manifestations of magnesium deficiency itself usually include such nonspecific symptoms as fatigue, anxiety, irritability, numbness in the extremities, leg cramps, sleep disorders, etc.

Magnesium deficiency is widespread among the population of developed countries, especially among women of reproductive age, often occurs during pregnancy, while taking oral contraceptives. Magnesium is involved in the regulation of the nervous system, neuromuscular transmission, cardiac activity, regulation of vascular tone, blood clotting and bone tissue metabolism. Magnesium deficiency is associated with diseases such as coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes, Alzheimer's disease, migraine, osteoporosis, depression, neurotic disorders (panic disorder, generalized anxiety, various phobias), and fibromyalgia syndrome. Stress can lead to a decrease in magnesium levels in the body, and magnesium deficiency, in turn, reduces tolerance to stressful situations. Timely diagnosis and adequate treatment of magnesium deficiency and associated conditions represent important clinical challenges.

The clinical case of a patient with neurotic disorder, headache and magnesium deficiency is presented, and the effectiveness of an interdisciplinary approach including an educational talk, adequate therapy for headache management, magnesium drug therapy and psychological methods is demonstrated. The role of magnesium deficiency in the development of various neurologic diseases is reviewed. The most effective magnesium compounds for therapy are discussed. Principles of diagnosis and treatment of patients with magnesium deficiency are presented.

**Keywords:** stress, neurotic disorder, headache, anxiety, treatment, cognitive behavioral therapy, magnesium, vitamin B6

For citation: Golovacheva V.A., Tabeeva G.R. Neurotic disorder, headache, and stress: experience of managing a comorbid patient and the role of magnesium drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(2):94–100. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest

### Введение

Головная боль, повышенная утомляемость, раздражительность – одни из самых распространенных жалоб пациентов в практике неврологов и терапевтов [1]. На амбулаторных приемах в 88 % случаев головные боли являются первичными, самые частые диагнозы – это мигрень и головная боль напряжения [2]. Течение головной боли напряжения и мигрени ухудшают такие факторы, как стресс, недостаток сна, эмоциональные нарушения, невротические расстройства, депрессия, избыточный прием обезболивающих препаратов [2, 3]. Нередко лечение пациентов, страдающих первичной головной болью и невротическими расстройствами, представляет собой непростую клиническую задачу [4]. Трудности ведения таких пациентов могут быть связаны с резистентностью заболеваний к стандартной терапии, наличием противопоказаний или индивидуальной непереносимостью к фармакотерапии, а также с сохранением факторов, поддерживающих хроническое течение заболевания. К факторам, которые могут способствовать уча-

щению первичных головных болей, ухудшению эмоционального состояния, снижению толерантности к стрессовым событиям, развитию невротических расстройств, депрессии относят дефицит магния [5]. Среди клинических проявлений дефицита магния выделяют следующие основные симптомы: раздражительность, выпадение волос и повышенную ломкость ногтей, слабость, быструю утомляемость, нарушения сна, спазмы в нижних конечностях, тахикардию, парестезии.

В развитых странах недостаток магния отмечается у 10–30 % населения. Дефицит магния распространен среди женщин репродуктивного возраста [6–9], часто встречается при беременности и при приеме оральных контрацептивов [7, 10, 11], ассоциирован с тревогой, депрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, резистентностью к инсулину, сахарным диабетом 2-го типа, мигренью, остеопорозом, болезнью Альцгеймера [5]. Своевременная диагностика и рациональная терапия дефицита магния позволяют вос-

полнить недостаток макроэлемента, улучшить состояние пациента и повысить качество жизни.

Приводим пример успешного ведения пациентки с первичными головными болями, невротическим расстройством и выявленным недостатком магния. Рассмотрим роль дефицита магния в развитии различных неврологических заболеваний, принципы диагностики дефицита магния и алгоритмы ведения пациентов с данной патологией.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 28 лет обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на головную боль, эпизоды тревоги, сердцебиения и нехватки воздуха, утомляемость, раздражительность, плаксивость.

С 26 лет, после рождения ребенка, беспокоят частые головные боли. На фоне недостатка сна из-за ночных кормлений ребенка, эмоциональных переживаний из-за обнаружения патологии сердца у дочери и ссор с мужем участились приступы головной боли, возобновились эпизоды тревоги. Па-

циентка стала раздражительной, тревожной, плаксивой, появилась повышенная утомляемость. Головная боль наблюдалась с частотой 10–12 дней в месяц. Пациентка прекратила кормление грудью.

Пять месяцев назад пациентка обращалась к неврологу, проводилось МРТ головы и шейного отдела позвоночника, клинически значимой патологии не выявлено. Был поставлен диагноз «Головная боль напряжения. Остеохондроз шейного отдела позвоночника», назначена физиотерапия, массаж, терапия ноотропными препаратами в течение 1 мес., рекомендована консультация психиатра. После завершения курса терапии ноотропными препаратами и отсутствия эффекта пациентка обратилась к психиатру. Врач-психиатр диагностировал «Паническое расстройство», назначил терапию антидепрессантом сертралином и анксиолитиком гидроксизин. Пациентка принимала назначенную терапию в течение 5 нед., уменьшилась плаксивость и тревожность, стали реже приступы тревоги, сердцебиения и нехватки воздуха, но повысился аппетит, масса тела увеличилась на 6 кг, снизилось либидо, наблюдалась аноргазмия, терапия не улучшила течение головных болей. Пациентка прекратила терапию самостоятельно, состояние стало таким же, как до приема психофармакотерапии. Присоединились эпизоды диффузных ноющих болей в теле.

На амбулаторном приеме в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова были выяснены важные для диагностики детали клинической картины головной боли. По клинической картине головные боли соответствовали приступам мигрени и головной боли напряжения. Во время беременности у пациентки не было головных болей и приступов тревоги, однако во время беременности возникала угроза прерывания беременности и пациентка находилась на лечении в отделении патологии беременности.

В неврологическом статусе пациентки не выявлено очаговой симптоматики. При нейроортопе-

дическом обследовании обнаружено напряжение и болезненность при пальпации перикраниальных мышц, преимущественно слева. При нейропсихологическом исследовании не обнаружено когнитивных нарушений, выявлены симптомы тревоги (10 баллов) и депрессии (8 баллов) по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Учитывая относительно недавнюю беременность пациентки, кормление грудью в течение 6 мес., соблюдение диеты (из-за повышения массы тела на фоне приема антидепрессанта), наличие симптомов утомляемости, раздражительности, плаксивости, пациентке был назначен общий анализ крови, биохимический анализ крови, включая исследование содержания С-реактивного белка, железа, магния, кальция, витаминов В9, В12, D. Результаты исследования показали снижение магния до 0,64 ммоль/л (в норме содержание магния в сыворотке крови 0,75–1,15 ммоль/л) [12]. Другие показатели были в пределах нормы.

На основании жалоб, истории заболевания, диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [13], данных осмотра и инструментальных методов исследования, консультации психиатра был поставлен клинический диагноз «Эпизодическая мигрень. Эпизодическая головная боль напряжения. Перикраниальный миофасциальный синдром. Паническое расстройство. Гипомагниемия».

Пациентка сообщила о нежелании принимать психофармакотерапию, выразила просьбу о назначении других альтернативных методов лечения. На основании клинического диагноза, рекомендаций ведения пациентов с мигренью [14], головной болью напряжения [15] и паническим расстройством [16], предшествующего опыта лечения пациентки, особенностей психологического состояния пациентки и ее пожеланий по терапии была составлена междисциплинарная программа лечения, включающая участие невролога, эндокринолога, психолога и следующие методы:

- 1) образовательную беседу с пациенткой о причинах и методах лечения ее заболевания;
- 2) контроль за количеством принимаемых обезболивающих препаратов;
- 3) использование триптанов для купирования приступов мигрени;
- 4) составление плана сбалансированного питания пациентки совместно с диетологом-эндокринологом;
- 5) прием препарата Магне В6 в течение 1 мес. с последующим контролем концентрации магния в сыворотке крови через 1 мес. приема препарата;
- 6) когнитивно-поведенческую терапию;
- 7) упражнения по релаксации, майндфулнесс, ежедневные пешие прогулки.

В ходе образовательной беседы пациентке были объяснены причины головной боли, представлена информация о типах головной боли, о терапии для купирования и профилактики головной боли.

В процессе обследования пациентки была обнаружена гипомагниемия, которая расценивалась как умеренная недостаточность магния и требовала лекарственной коррекции. Пациентке была объяснена возможная роль гипомагниемии в ухудшении течения головных болей, эмоционального состояния, развитии раздражительности, плаксивости, утомляемости [17]. Был назначен препарат Магне В6 в форме таблеток для перорального приема. В одной таблетке Магне В6 содержится магния лактата дигидрат 470 мг и пиридоксина гидрохлорид 5 мг [18]. Препарат Магне В6 был назначен пациентке в дозе по две таблетки 3 раза в день во время приема пищи. Курс приема препарата был рассчитан на 1 мес. с контролем содержания магния в сыворотке крови, с отменой препарата при достижении нормального уровня магния. Совместно с диетологом-эндокринологом разработан план питания с достаточным содержанием белков, жиров, углеводов и микроэлементов.

Учитывая нежелание пациентки принимать психотропные средства, неудовлетворительный опыт пациентки в применении психофармакотерапии, наличие невротического расстройства и головных болей, пациентке был предложен психологический метод лечения – когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Она имеет высокую доказанную эффективность в лечении невротических расстройств и головных болей. КПТ проводилась в форме индивидуальных сессий в амбулаторных условиях с частотой 1 раз в неделю в течение 6 мес. Пациентке были показаны упражнения по релаксации, по майндфулнесс (терапия осознанности, или светская медитация). Упражнения по релаксации и майндфулнесс эффективны в лечении головной боли напряжения, мигрени, панического расстройства [14, 15, 19, 20]. Данные методы способствуют снижению эмоционального и физического напряжения, повышению концентрации внимания за счет уменьшения количества беспокоящих мыслей.

Через 1 мес. приема препарата Магне В6 концентрация магния в крови достигла нормальных значений (0,85 ммоль/л), терапия была завершена. Положительная динамика состояния наблюдалась уже в первый месяц лечения. У пациентки улучшилось эмоциональное состояние, повысилась активность. Через 3 мес. лечения у пациентки уменьшилась частота головной боли до 5 раз в месяц, наблюдалась одна паническая атака за месяц. Через 6 мес. лечения у пациентки наблюдалось только 3 дня с головной болью. Панических атак не наблюдалось. У пациентки нормализовалось эмоциональное состояние, значительно улучшились отношения с близкими людьми, в частности с мужем.

### Обсуждение

Клинический случай иллюстрирует распространенную в РФ неправильную тактику ведения пациентов с головной болью [4,

21, 22]. Был поставлен ошибочный диагноз и назначено неадекватное лечение: ноотропные препараты, физиотерапия, массаж. Перечисленные методы неэффективны в лечении мигрени [14, 15], но часто назначаются пациентам с головной болью в отечественной практике [4, 21, 22]. В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова было проведено междисциплинарное лечение, которое включало современные эффективные методы и позволило достичь значимого улучшения состояния пациентки. Основа профилактического лечения головной боли у пациентки Н. – это коррекция образа жизни, нормализация сна, улучшение эмоционального состояния, уменьшение влияния или избегание провоцирующих факторов. С помощью КПТ удалось выявить и изменить неправильные представления пациентки о причинах и прогнозе заболевания, провести психологическую работу с факторами, лежащими в основе симптомов тревоги и депрессии, совместно с пациенткой разработать и активно применять в повседневной жизни пациентки новые адаптивные формы поведения в отношении головной боли, панических атак, взаимоотношений с членами семьи. Особенностью данного клинического случая является выявление недостатка магния, которое было подтверждено лабораторно по результатам анализа крови. Дефицит магния клинически чаще всего проявляется такими симптомами, как утомляемость, раздражительность, эмоциональная лабильность, онемение в конечностях, спазмы в ногах, нарушение сна. Также дефицит магния снижает толерантность к стрессовым событиям, провоцирует учащение имеющихся у пациентов головных болей (мигрени, головной боли напряжения), депрессии, невротических расстройств. Перечисленные факты наблюдались и у пациентки Н. Рассмотрим значение магния в организме и роль дефицита магния в развитии патологических состояний более подробно.

### Дефицит магния, стресс и ассоциированные патологические состояния

Магний – это макроэлемент, который не синтезируется в организме, поступает вместе с пищей, а также биологически активными добавками или лекарственными препаратами, содержащими магний. Магний участвует в регуляции деятельности нервной системы, нервно-мышечной передаче, сердечной деятельности, регуляции сосудистого тонуса, свертывании крови и метаболизме костной ткани [23]. У взрослых потребность в магнии составляет от 310 до 420 мг/сут (5 мг на 1 кг веса). В желудочно-кишечном тракте всасывается 30–40 % потребляемого магния. На всасывание магния влияет содержание кальция и витамина D [24]. В современных условиях жизни человек потребляет с пищей недостаточное количество магния, примерно в два раза меньше суточной нормы. Недостаточное поступление магния с пищей связано с тем, что в рационе питания современного человека уменьшилось потребление овощей и фруктов, а в самой пище снизилось содержание магния из-за особенностей ведения сельского хозяйства и технологической обработки, консервирования продуктов [25–27]. Дефицит магния часто встречается среди женщин репродуктивного возраста, страдающих предменструальным синдромом, принимающих гормональные контрацептивы, и среди беременных женщин [6, 10, 11]. Среди женщин, принимающих оральные контрацептивы, дефицит магния встречается в 67 % случаях [7]. Уровень магния в сыворотке крови может меняться и не всегда отражает реальное содержание магния в организме. Так, уровень магния в сыворотке крови может сохраняться в пределах нормальных значений даже при снижении общего количества магния в организме на 80 % [6]. Дефицит магния может приводить к нарушению менструального цикла, невынашиванию беременности [11]. При наличии наследственной предрасположенности к определен-

ным заболеваниям дефицит магния может провоцировать их развитие или ухудшать течение уже имеющихся заболеваний. К заболеваниям, ассоциированным с дефицитом магния, относят гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, резистентность к инсулину, болезнь Альцгеймера, остеопороз, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, фибромиалгию, частые приступы мигрени [5]. Обсуждается роль дефицита магния как фактора, провоцирующего развитие или ухудшающего течение психических заболеваний (депрессии, тревожных расстройств) [28]. Вероятно, коррекция дефицита магния имеет значение не только для текущего заболевания пациента, но и для возможного снижения риска развития определенной патологии в дальнейшем.

С одной стороны, дефицит магния может снижать способности человека преодолевать стрессовые ситуации и провоцировать развитие патологических состояний. С другой стороны, сам стресс и развитие связанных с ним заболеваний могут приводить к снижению содержания магния в организме [5]. Таким образом, может формироваться порочный круг: стресс и развитие заболеваний – дефицит магния – стресс и развитие заболеваний. В анамнезе пациентки Н. была угроза прерывания беременности, ряд стрессовых событий, связанных с рождением ребенка, изменением образа жизни, болезненным состоянием ребенка, ссорами с мужем. Поэтому дефицит магния мог развиваться у пациентки Н. во время беременности и сохраняться после родов. Клинически у пациентки наблюдались симптомы, характерные для недостатка магния в организме: тревожность, раздражительность, утомляемость, плаксивость, учащение головных болей [17].

### Методы диагностики дефицита магния

При диагностике дефицита магния важно знать ряд особенностей,

касающихся распределения магния в организме. В организме магний распределен следующим образом: 19 % магния находится в мягких тканях, 27 % – в мышцах, 53 % – в костях, 0,8 % – в крови (в сыворотке крови – 0,3 %, в эритроцитах – 0,5 %). Нормальная концентрация магния в сыворотке крови 0,75–1,15 ммоль/л. При уменьшении содержания магния в организме происходит его высвобождение из костей и других тканей. Поэтому клинические симптомы дефицита магния могут появляться еще до снижения концентрации магния в сыворотке крови [29]. Патологическое состояние, связанное с дефицитом магния, не имеет специфичных, патогномичных симптомов. Наиболее распространенные симптомы, связанные с дефицитом, – это слабость, быстрая утомляемость, тревожность, раздражительность, эмоциональная лабильность, нарушения сна, онемения и покалывания в конечностях, спазмы в мышцах [30].

К информативным методам диагностики дефицита магния относят определение общего уровня магния в эритроцитах и магниевый тест Торена, в котором исследуется содержание магния в моче после внутривенного введения 360–480 мг сульфата магния [24]. Ввиду отсутствия стандартизированных лабораторных тестов на содержание магния в организме в клинических исследованиях и в практике применяются специальные анкеты и опросники для выявления недостатка магния в организме: Национальный опросник по вопросам здоровья и питания, Опросник на дефицит магния (Magnesium Deficiency Questionnaire) [31, 32].

### Терапия дефицита магния

Установленный дефицит магния по результатам анализа крови – это показание к назначению препарата, содержащего магний [6, 18]. Выделяют соединения магния в форме неорганических или органических солей. Биодоступность органических солей магния выше, чем неорганических. Так, биодоступность магния сульфата составляет 4,7 %, а

биодоступность магния лактата – 38 % [33]. Выяснено, что витамин В6 улучшает всасывание магния в желудочно-кишечном тракте и проникновение магния внутрь клетки, способствует более быстрому накоплению ионов магния в тканях [34]. В российской медицинской практике широко применяется препарат Магне В6, в состав которого входит органическая соль магния (магния лактат) и витамин В6 [18, 35]. Препарат Магне В6 был назначен пациентке Н. курсом на 1 мес., отмечена нормализация уровня магния в сыворотке крови и улучшение самочувствия.

Эффективность и безопасность лечения пациентов с дефицитом магния с помощью препаратов, содержащих магний и витамин В6, были продемонстрированы в российских исследованиях [7, 11, 18, 36]. В крупном исследовании MAGYN2 принимало участие 238 акушеров-гинекологов поликлинического звена и 11424 женщины с жалобами, характерными для дефицита магния. У 47,7 % пациенток, принимающих оральные контрацептивы, был выявлен дефицит магния. В течение 4 нед. пациентки получали терапию комбинацией магния и витамина В6. По завершении лечения уровень магния в крови увеличился с  $0,67 \pm 0,09$  до  $0,80 \pm 0,25$  ммоль/л, улучшилось физическое и психологическое состояние пациенток. Авторы отметили хорошую переносимость терапии.

Недостаток магния в организме – это фактор, роль которого при мигрени обсуждается [37–39]. Среди пациентов с мигренью, особенно с менструальной мигренью, и кластерной головной болью часто обнаруживаются те, кто страдает дефицитом магния [5]. Авторы плацебо-контролируемого исследования показали, что в группе пациентов, получающих магний в течение 4 нед., частота приступов мигрени в месяц уменьшилась на 41,6 %, а в группе плацебо – только на 15,8 % ( $p < 0,05$ ) [40].

Алгоритмы лечения дефицита магния продолжают обсуждать-

ся. Для лечения дефицита магния обычно назначают препарат, содержащий органическую соль магния, в суточной дозе, соответствующей 100 мг содержания двухвалентного магния. Суточную дозу разделяют на 2–3 приема [24]. Продолжительность терапии обычно составляет 1 мес., при нормализации уровня магния в крови препарат отменяют.

Таким образом, дефицит магния распространен среди женщин репродуктивного возраста, проявляется неспецифическими симптомами (утомляемость, тревожность, раздражительность, онемения в конечностях, нарушение сна и др.) и ассоциирован с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца,

гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, мигрень, остеопороз, депрессия, невротические расстройства. Стресс может снижать уровень магния в организме, что, в свою очередь, снижает толерантность к стрессовым ситуациям. Дефицит магния диагностируется на основании клинической картины, лабораторных методов исследования, а также дополнительных методов – специальных опросников и анкет. Установленный дефицит магния – показание к назначению препарата, содержащего магний.

### Заключение

Описанный клинический случай пациентки с невротическим

расстройством, головной болью и дефицитом магния демонстрирует эффективность междисциплинарного подхода, включающего образовательную беседу, адекватную терапию для купирования головной боли, терапию препаратом Магне В6 и психологические методы (КПТ, упражнения по релаксации и майндфулнесс). Представленный подход, воздействующий на основные звенья патогенеза болезненного состояния, позволил достичь существенного снижения частоты приступов мигрени и головной боли напряжения, добиться регресса панических атак, нормализовать эмоциональное состояние и модифицировать образ жизни.

### Список литературы:

1. Парфенов В.А., Головачева В.А. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с.
2. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. М.: ПАГРИ-Принт; 2007. 60 с.
3. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 624 с.
4. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Осипова В.В., Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):4–9. doi: 10.17116/jnevro2017117214-9.
5. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199–8226. doi: 10.3390/nu7095388.
6. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(2):6–14. Режим доступа: [https://gynecology.su/jour/article/view/13?locale=ru\\_RU](https://gynecology.su/jour/article/view/13?locale=ru_RU).
7. Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария Н.А., Хамани Н.М., Бицадзе В.О., Дадак К. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(1):36–48. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.
8. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты национального совещания. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):6–10. Режим доступа: [https://gynecology.su/jour/article/view/76?locale=ru\\_RU](https://gynecology.su/jour/article/view/76?locale=ru_RU).
9. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res*. 2001;14(4):283–290. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794636/>.
10. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Mirghafourvand M., Frogly L., Javadzadeh Y., Razmaraii N. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives: A randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(5):361–371. doi: 10.3109/13625187.2015.1010115.
11. Назаренко Е.Г. Магний и женская репродуктивная система. *Медицинский совет*. 2019;(7):119–125. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-119-125.
12. Ismail Y., Ismail A.A., Ismail A.A.A. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for “normal” results. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(3):323–327. doi: 10.1515/CCLM.2010.077.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
14. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Парфенов В.А., Екушева Е.В., Азимова Ю.Э. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.
15. Bendtsen L., Evers S., Linde M., Mitsikostas D.D., Sandrini G., Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
16. Mangolini V.I., Andrade L.H., Lotufo-Neto F., Wang Y.P. Treatment of anxiety disorders in clinical practice: a critical overview of recent systematic evidence. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e1316. doi: 10.6061/clinics/2019/e1316.
17. Ismail A.A.A., Ismail Y., Ismail A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM*. 2018;111(11):759–763. doi: 10.1093/qjmed/hcx186.
18. Акарачкова Е.С. Оценка эффективности применения Магне В6 у пациентов с клиническими проявлениями стресса. *Трудный пациент*. 2008;6(2–3):43–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-primeneniya-magne-v6-u-patsientov-s-klinicheskimi-proyavleniyami-stressa>.
19. Simkin D.R., Black N.B. Meditation and mindfulness in clinical practice. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014;23(3):487–



534. doi: 10.1016/j.chc.2014.03.002.
20. Omidi A., Zargar F. Effect of mindfulness-based stress reduction on pain severity and mindful awareness in patients with tension headache: a randomized controlled clinical trial. *Nurs Midwifery Stud.* 2014;3(3):e21136. doi: 10.17795/nmsjournal21136.
  21. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Тарасова С.А., Амелин А.В., Куцемелов И.В. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012;6(2):16–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-golovnyh-boley-v-rossii-i-stranah-postsovetskogo-prostranstva-sostoyanie-problemy-i-puti-ee-resheniya>.
  22. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(1):19–26. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-19-26.
  23. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(4):545–553. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-4-258-261.
  24. Дикке Г.Б. Элементарная метаболизм и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмии в период беременности. *Медицинский совет.* 2020;(3):10–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16.
  25. Robertson A., Tirado C., Lobstein T., Jermini M., Knai C., Jensen J.H. et al. (ред.). Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий. Режим доступа: <https://euro.who.int/ru/publications/abstracts/food-and-health-in-europe-a-new-basis-for-action>.
  26. Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J.* 2016;4(2):83–91. doi: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
  27. Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients.* 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
  28. Botturi A., Ciappolino V., Delvecchio G., Boscutti A., Viscardi B., Brambilla P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(6):1661. doi: 10.3390/nu12061661.
  29. Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A. et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr.* 2016;7(6):977–993. doi: 10.3945/an.116.012765.
  30. Gums J.G. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(15):1569–1576. doi: 10.1093/ajhp/61.15.1569.
  31. Orlova S., Dikke G., Pickering G., Konchits S., Starostin K., Bezv A. Magnesium Deficiency Questionnaire: A New Non-Invasive Magnesium Deficiency Screening Tool Developed Using Real-World Data from Four Observational Studies. *Nutrients.* 2020;12(7):2062. doi: 10.3390/nu12072062.
  32. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джабава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012;11(5):25–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18759378>.
  33. Барсук А.Л. Биодоступность оксида и других соединений магния при пероральном приеме (обзор). *РМЖ.* 2014;(2):134. Режим доступа: [https://rmj.ru/articles/obshchie-stati/Biodostupnosty\\_oksida\\_i\\_drugih\\_soedineniy\\_magniya\\_pri\\_peroralnom\\_prieme\\_obzor/](https://rmj.ru/articles/obshchie-stati/Biodostupnosty_oksida_i_drugih_soedineniy_magniya_pri_peroralnom_prieme_obzor/).
  34. Спасов А.А., Петров В.И., Иежица И.Н., Кравченко М.С., Харитонов М.В., Озеров А.А. Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомagneмии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2010;(2):29–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14307643>.
  35. Акарачкова Е.С. Применение Магне В6 в терапевтической практике. *Трудный пациент.* 2007;5(5):48–56. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-magne-v6-v-terapevticheskoy-praktike>.
  36. Хашукоева А.З., Агаева З.А., Агаева М.И., Сухова Т.Н., Мосешвили Г.Г., Нурбекова Ж.К. Роль магния в терапии симптомов климактерического синдрома. *Медицинский совет.* 2018;(21):162–166. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-162-166.
  37. Mauskop A., Altura B.T., Cracco R.Q., Altura B.M. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache.* 1996;36(3):154–160. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3603154.x.
  38. Mauskop A., Altura B.T., Cracco R.Q., Altura B.M. Intravenous magnesium sulfate relieves cluster headaches in patients with low serum ionized magnesium levels. *Headache.* 1995;35(10):597–600. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3510597.x.
  39. Peikert A., Wilimzig C., Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia.* 1996;16(4):257–263. doi: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x.
  40. Gaul C., Diener H.C., Danesch U. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain.* 2015;16:516. doi: 10.1186/s10194-015-0516-6.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021;(2):94–100

DOI: 10.32364/25876821202049539543

# Влияние инсульт-ассоциированной пневмонии на исход острого каротидного ишемического инсульта



Д.Т. Чипова<sup>1</sup>, Л.В. Сантикова<sup>2</sup>, А.Ч. Жемухов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ № 1», Нальчик, Россия

<sup>2</sup>Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

**Цель исследования:** изучить влияние инсульт-ассоциированной пневмонии (ИАП) на исход ишемического инсульта (ИИ) в системе внутренней сонной артерии.

**Материал и методы:** под наблюдением находились 87 пациентов с ИИ, из которых у 75 воспалительные бронхолегочные осложнения отсутствовали (1-я группа), а у 12 – развилась пневмония (2-я группа). Обследование проводилось в 1, 5 и 9-е сут после ИИ и через 6 мес. и 12 мес. после выписки из стационара. Исследовали выраженность неврологического дефицита (NIHSS, индекс Бартела), маркеры воспаления (лейкоцитарный состав периферической крови, С-реактивный белок (СРБ), СОЭ).

**Результаты исследования:** установлено, что наличие ИАП ассоциировано с повышением летальности в остром периоде ИИ (умерли 4 (33,1 %) пациента в 1-й группе и 10 (13,3 %) – во 2-й группе,  $p < 0,05$ ), большей выраженностью неврологического дефицита ( $63,3 \pm 5,3$  и  $71,5 \pm 4,0$  балла по шкале NIHSS соответственно,  $p < 0,05$ ) и ограничением способности к самообслуживанию (индекс Бартела  $63,3 \pm 5,3$  и  $71,5 \pm 4,0$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ) на момент окончания стационарного периода лечения. У пациентов 2-й группы на 5-е сут. определялись признаки воспалительной реакции, причем значения индекса сдвига лейкоцитов крови, показатели СОЭ и СРБ достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от исходных значений. При обследовании через 6 мес. и 12 мес. достоверные различия указанных показателей между группами отсутствовали. Установлена связь между вероятностью развития ИАП и наличием нарушений глотания ( $r = 0,672$ ;  $p < 0,05$ ), возрастом больных ( $r = 0,572$ ;  $p < 0,05$ ) и наличием сахарного диабета ( $r = 0,522$ ;  $p < 0,05$ ). Изученные лабораторные маркеры воспаления позволяют своевременно предположить развитие легочной патологии.

**Заключение:** своевременная диагностика и профилактика ИАП способны снизить риск наступления летального исхода, облегчить проведение реабилитационных мероприятий и улучшить ранние исходы ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, атеротромботический инсульт, осложнения, острый период, маркеры воспаления, инсульт-ассоциированная пневмония, отдаленные исходы.

Для цитирования: Чипова Д.Т., Сантикова Л.В., Жемухов А.Ч. Влияние инсультассоциированной пневмонии на исход острого каротидного ишемического инсульта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):539–543. DOI: 10.32364/25876821202049539543.

## Impact of stroke-associated pneumonia on the outcome of acute ischemic stroke in internal carotid artery system

D.T. Chipova<sup>1</sup>, L.V. Santikova<sup>2</sup>, A.Ch. Zhemukhov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No. 1, Nalchik, Russian Federation

<sup>2</sup>Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

**Aim:** to study the stroke-associated pneumonia (SAP) effect on the outcome of ischemic stroke (IS) in the internal carotid artery system.

**Patients and Methods:** 87 patients with IS underwent the followup study, of which 75 had no inflammatory bronchopulmonary complications (group 1), and 12 had pneumonia manifestation (group 2). The study was performed on days 1, 5, and 9 after IS, and 6 months and 12 months after discharge from the hospital. Neurological deficit severity (NIHSS, Barthel index) and inflammatory markers (peripheral blood leukocyte composition, C-reactive protein (CRP), ESR) were studied.

**Results:** it was found that the presence of SAP was associated with increased mortality during the acute IS period (4 (33.1 %) patients died in group 1 and 10 (13.3 %) – in group 2,  $p < 0.05$ ), greater severity of neurological deficits ( $63.3 \pm 5.3$  and  $71.5 \pm 4.0$  points on the NIHSS scale, respectively,  $p < 0.05$ ) and incapacitation (Barthel index –  $63.3 \pm 5.3$  and  $71.5 \pm 4.0$  points, respec-

tively,  $p < 0.05$ ) at the end of the inpatient treatment period. In group 2, signs of an inflammatory response were detected on day 5, and the values of the white blood cell shift index, ESR and CRP significantly ( $p < 0.05$ ) differed from the initial values. During examination at 6 months and 12 months, there were no significant differences in these indicators between the groups. An association was established between the probability of SAP occurrence and the presence of swallowing disorders ( $r = 0.672$ ;  $p < 0.05$ ), the age of patients ( $r = 0.572$ ;  $p < 0.05$ ) and the presence of diabetes mellitus ( $r = 0.522$ ;  $p < 0.05$ ). The studied laboratory inflammatory markers allow us to timely assume the occurrence of pulmonary pathology.

**Conclusion:** timely diagnosis and prevention of SAP can reduce the risk of fatal outcome, facilitate rehabilitation measures, and improve early IS outcomes.

**Keywords:** *ischemic stroke, cardioembolic stroke, atherothrombotic stroke, complications, acute period, inflammatory markers, stroke-associated pneumonia, longterm outcomes.*

For citation: Chipova D.T., Santikova L.V., Zhemukhov A.Ch. Impact of stroke-associated pneumonia on the outcome of acute ischemic stroke in internal carotid artery system. Russian Medical Inquiry. 2020;4(9):539–543. DOI: 10.32364/25876821202049539543.

## Введение

Мозговой инсульт на сегодняшний день является одной из наиболее частых причин стойкой утраты трудоспособности и летальности. В соответствии с опубликованными в 2020 г. данными о наиболее распространенных причинах ограничения трудоспособности по показателю DALY (англ.: disability-adjusted life year – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, т.е. бремя болезни) в перечне из 369 заболеваний на 5-м месте находится инсульт [1]. Несмотря на усилия, предпринимаемые обществом для сокращения бремени, связанного с инсультом, реализацию мер первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения и совершенствование методов восстановительного лечения, число пациентов и уровень материальных потерь во многих регионах не только не уменьшаются, а наоборот, увеличиваются. Так, согласно результатам исследования [1], за период с 1990 по 2009 г. по показателю DALY инсульт переместился с 5-го на 3-е место, притом, что максимальный прирост наблюдался среди лиц трудоспособного возраста. В первую очередь указанная динамика касается государств с низким и умеренным уровнем дохода на душу населения и недостаточной эффективностью региональных систем оказания медицинской помощи [2]. Одной из наиболее частых форм острых нарушений мозгового кровообращения является ишемический инсульт (ИИ), который в европейских и североамериканских популяциях, а также в Российской Федерации

встречается в 4–5 раз чаще геморрагического [3, 4].

Среди наиболее важных причин наступления летального исхода при ИИ следует отметить нарастающий отек и дислокацию головного мозга при обширном очаге поражения, тромбоэмболию легочной артерии, источником которой являются вены нижних конечностей и малого таза, острый коронарный синдром, а также воспалительные заболевания [5]. Среди широкого спектра воспалительных заболеваний, развивающихся в остром периоде ИИ, бронхолегочные инфекции являются наиболее частыми, особенно у пациентов, госпитализированных в изначально более тяжелом состоянии, с ранним угнетением сознания, нарушениями дыхания и глотания [6, 7]. Серьезную проблему представляют собой нарушения правил ведения пациента с ограниченными возможностями передвижения и самообслуживания, в особенности в домашних условиях, когда неправильное кормление (в частности, прием пищи в лежачем положении) и длительное пребывание в положении лежа с опущенным головным концом создают предпосылки для заброса содержимого ротовой полости в бронхиальное дерево и возникновения аспирационной пневмонии [8]. Ряд указанных причин бронхолегочных осложнений потенциально предупредимы, так как гигиенические мероприятия, в частности туалет ротовой полости, установка назогастрального зонда или гастростомы значительно снижают риск аспирации, а систематическое проведение лечебной

(дыхательной) гимнастики снижает вероятность гипостатических явлений в легких [9]. Важными причинами пневмонии являются внутрибольничная инфекция, пребывание, особенно длительное, в условиях искусственной вентиляции легких.

Вместе с тем причины бронхолегочных осложнений у пациентов с ИИ не могут быть объяснены исключительно аспирацией или нарушением легочной вентиляции. На сегодняшний день важная роль в развитии пневмонии отводится нарушениям иммунитета (непосредственно связанным с поражением вещества головного мозга), системной и локальной воспалительной реакции организма на возникновение очага некроза (в т.ч. реакции нейровоспаления) [10–12]. Существенную роль в модуляции клеточного ответа на ишемическое повреждение играет реакция окислительного стресса [13]. В настоящее время такого рода пневмонию, возникшую у пациента с острым инсультом на протяжении первых 7 сут от момента развития заболевания, предложено рассматривать как инсульт-ассоциированную пневмонию (ИАП) [14]. Авторами предложено выделять подтвержденную ИАП – при подтверждении клинических критериев характерной рентгенологической картиной и вероятную ИАП, при которой клиническая картина не подтверждается результатами даже повторных рентгенологических исследований. Также авторы отмечают относительно невысокую ценность исследования количества в периферической крови лейкоци-

тов, концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина.

Установлено, что развитие воспалительных осложнений у больного с ИИ ассоциировано с более высоким уровнем летальности, необходимостью более длительного пребывания на больничной койке, в т.ч. в отделении интенсивной терапии, повышением риска тромбозов различной локализации и повторного ИИ [9]. Развитие воспалительных осложнений также связано с высокими материальными затратами, включая стоимость лекарственных препаратов, лабораторно-инструментального обследования, более длительного пребывания в стационаре [15, 16]. Вместе с тем требует изучения влияние ИАП не только на течение острого периода ИИ, но и на ранние и отдаленные исходы заболевания.

Цель исследования: изучить влияние ИАП на исход ИИ в системе внутренней сонной артерии.

### Материал и методы

Проведено проспективно-ретроспективное исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Под наблюдением находились 87 человек, госпитализированных в отделение для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с подтвержденным диагнозом острого ИИ.

Критерии включения в исследование: острый нелакунарный ИИ; госпитализация в 1-е сут от момента развития ИИ; наличие очага ИИ, подтвержденного результатами рентгеновской компьютерной томографии (КТ) головного мозга. Критерии невключения в исследование: геморрагический инсульт; лакунарный ИИ; ИИ в вертебрально-базилярной системе; острое воспалительное/инфекционное заболевание, имевшее место до развития настоящего ИИ; системные заболевания с воспалительной реакцией; органические заболевания головного мозга (травматические, воспалительные, опухольевые).

Оценивали тяжесть неврологического дефицита (Шкала ин-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	64,7 ± 10,4	69,9 ± 12,7
Мужчины	47 (64,0 %)	8 (66,7 %)
Летальность	4 (33,1 %)	10 (13,3 %)*
Шкала комы Глазго, баллов	12,7 ± 3,4	12,7 ± 4,2
Тромболитическая терапия	4 (5,3 %)	2 (16,7 %)
Продолжительность госпитализации, сут.	8,4 ± 2,5	15,7 ± 3,6*

\* $p < 0,05$ .

сульта Национального института здоровья США, NIHSS), уровень бодрствования (Шкала комы Глазго) при госпитализации, выраженность инвалидизации при выписке из стационара (индекс Бартела). Диагноз «ИИ» устанавливали на основании клинической картины, КТ головного мозга, ультразвуковой доплерографии вне- и внутричерепных артерий. Клинический диагноз «пневмония» подтверждали лабораторно-инструментальным обследованием (формула крови, СОЭ, концентрация СРБ в крови, рентгенография легких). Также рассчитывали индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) по формуле: эозинофилы + нейтрофилы + базофилы/лимфоциты + моноциты. Ранее было показано, что повышение ИСЛК является надежным маркером воспаления (норма  $1,96 \pm 0,56$ ) [17]. Обследование проводилось в 1, 5 и 9-е сут после ИИ, а также через 6 мес. и 12 мес. после выписки из стационара.

В 1-ю группу вошли 12 пациентов с ИАП (у 8 пациентов имела место подтвержденная ИАП и у 4 – вероятная ИАП), во 2-ю группу – 75 пациентов без воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Клинико-демографическая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 1.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием параметрических критериев (нормальность распределения определялась при помощи крите-

рия Колмогорова-Смирнова) с помощью программы SPSS 20.0; для изучения связи между независимыми переменными (связь случаев развития ИАП с потенциальными факторами риска) использовали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Исходно группы оказались сопоставимыми по основным демографическим показателям, выраженности неврологического дефицита и тяжести угнетения сознания по Шкале комы Глазго (табл. 2). Также не выявлено достоверных межгрупповых различий изучаемых лабораторных показателей. В 1-й группе 8 (66,7 %) пациентов перенесли атеротромботический ИИ, 4 (33,3 %) – кардиоэмболический, тогда как во 2-й группе 39 (52 %) пациентов перенесли атеротромботический ИИ, 27 (36 %) – кардиоэмболический и 9 (12 %) – ИИ неуточненного патогенетического подтипа, т.е. в 1-й группе оказалось незначительно больше случаев атеротромботического ИИ ( $p > 0,05$ ).

За время пребывания в стационаре умерли 4 (33,1 %) пациента в 1-й группе и 10 (13,3 %) – во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). Непосредственными причинами наступления летального исхода в обеих группах оказались нарастающий отек головного мозга, тромбоз вен таза и глубоких вен голени с тромбоэмболией легочной артерии, острый

Таблица 2. Динамика показателей в группах наблюдения (М ± m)

Показатель		1-е сут	5-е сут	9-е сут	6 мес.	12 мес.
Шкала NIHSS, баллов	1-я группа	16,4 ± 3,1	14,8 ± 3,3	12,2 ± 2,7	7,3 ± 2,1**	6,5 ± 1,9**
	2-я группа	15,3 ± 2,5	12,4 ± 3,2	7,3 ± 2,7*,**	5,7 ± 2,1*,**	5,8 ± 1,8
Индекс Бартела, баллов	1-я группа	–	–	63,3 ± 5,3	77,8 ± 4,1**	81,5 ± 3,2**
	2-я группа	–	–	71,5 ± 4,0*	78,5 ± 4,2**	82,4 ± 3,9**
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1-я группа	6,99 ± 1,21	13,23 ± 1,71	11,21 ± 0,83	–	–
	2-я группа	7,34 ± 1,39	9,21 ± 0,56*	7,56 ± 0,38*	–	–
Нейтрофилы, %	1-я группа	64,7 ± 5,3	77,3 ± 5,2	79,6 ± 5,8**	–	–
	2-я группа	58,9 ± 7,4	61,4 ± 4,4*	53,8 ± 7,2*	–	–
СОЭ, мм/ч	1-я группа	5,3 ± 1,1	23,5 ± 3,0**	13,4 ± 5,3**	–	–
	2-я группа	6,8 ± 1,3	14,4 ± 2,1*	7,0 ± 1,9*	–	–
ИСЛК	1-я группа	2,01 ± 0,67	6,27 ± 0,83**	7,17 ± 0,73**	–	–
	2-я группа	2,16 ± 0,93	2,79 ± 0,53*	2,43 ± 0,63*	–	–
СРБ, мг/л	1-я группа	1,7 ± 0,4	8,9 ± 0,9**	11,5 ± 1,1	–	–
	2-я группа	2,4 ± 0,8	3,2 ± 0,9*	3,1 ± 0,7*	–	–

**Примечание.** Статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ : \* между группами, \*\* по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с 9-ми сут. (для индекса Бартела).

инфаркт миокарда, в 1-й группе, наряду с отмеченным выше, – системная воспалительная реакция и полиорганная недостаточность. Внутривенная тромболитическая терапия чаще проводилась в 1-й группе (2 и 4 пациента соответственно), различия не носили достоверного характера.

На фоне проведенного лечения у выживших пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика: восстановление уровня бодрствования, уменьшение выраженности неврологического дефицита (по шкале NIHSS). При этом выраженность и темпы регресса неврологического дефицита в обеих группах носили различный характер (табл. 2). У пациентов 2-й группы начиная с 5-х сут наблюдалось уменьшений показателей по шкале NIHSS, которое достигало достоверных различий к окончанию стационарного периода лечения, при этом у пациентов 1-й группы динамика носила менее выраженный характер, в связи с чем регистрировались различия при обследовании на 9-е сут. Соответственно, значения индекса Бартела на 9-е сут у пациентов 1-й группы оказались ниже, чем во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). В последующем, при об-

следовании через 6 мес. и 12 мес. между 1-й и 2-й группами отсутствовали различия в выраженности неврологического дефицита и способности к самообслуживанию.

Показатели клеточного состава периферической крови, значения СОЭ и СРБ были незначительно повышены на 5-е сут (различия не носили достоверного характера по сравнению с исходным уровнем) и нормализовались в последующем. При этом в 1-е сут различия показателей между группами отсутствовали. У пациентов 2-й группы при исследовании на 5-е сут имели место признаки воспалительной реакции, причем значения ИСЛК, СОЭ и СРБ достоверно отличались от исходных. На 9-е сут на фоне проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии указанные показатели демонстрировали тенденцию к снижению, однако превышали исходный уровень и были выше, чем у пациентов 1-й группы.

### Обсуждение

На сегодняшний день связь воспалительных осложнений острого ИИ, с одной стороны, и увеличение сроков пребывания в стационаре и внутрибольничной летальности – с другой, убедительно доказана [7,

14]. В особенности велико влияние воспалительных осложнений на летальность и смертность и функциональное состояние больного в первые 3–6 мес. после ИИ [18, 19]. Более сложной представляется связь между осложнениями острого ИИ, в т. ч. ИАП, и отдаленными исходами заболевания. В частности, ряд исследователей отмечают, что сама по себе ИАП ассоциирована с худшим функциональным исходом ИИ, более высокой ранней летальностью, но не оказывает влияния на отдаленные исходы заболевания [16]. Вероятно, помимо более тяжелого и длительного течения острого периода ИИ, на выраженность последующей инвалидизации оказывает влияние отсроченное начало реабилитационных мероприятий, проведение которых невозможно у пациента с острым воспалительным заболеванием. Вместе с тем влияние осложнений острого периода ИИ, в т.ч. ИАП, на течение цереброваскулярной патологии по мере регресса воспалительного заболевания уменьшается. Соответственно, степень восстановления нарушенных функций, контроль риска повторных ИИ и иных сосудистых событий определяются другими

факторами (локализация и объем первичного очага поражения, выраженность пареза, депрессивного расстройства, характер причины, которая привела к ИИ, и пр.).

Однако имеются свидетельства возможности отсроченного поражения мозгового вещества у пациентов, перенесших ИИ, осложненный воспалительными заболеваниями. Показано, что нарушение гематоэнцефалического барьера при остром ИИ обеспечивает возможность контакта нейроспецифических антигенов (белки нейронов и глии) с иммунокомпетентными клетками [20, 21]. Следствием этого является аутоиммунный процесс отсроченного поражения мозгового вещества, клинически способный проявляться нарастающими когнитивными расстройствами [22]. В частности, такой механизм рассматривается в качестве одной из возможных причин формирования постинсультной деменции [23]. В этой связи представляет интерес не только раннее выявление воспалительного заболевания, но и определение характера возбудителя, наличие которого связано с повышенным риском отсроченного поражения мозгового вещества.

Диагностика ИАП, учитывая не всегда четкую клиническую картину и отсутствие надежных клинико-лабораторных маркеров ранней диагностики, представляет собой серьезную проблему. Как вариант ее решения обсуждается возможность раннего превентивного назначения антибактериальной терапии пациентам с острым ИИ с высоким риском воспалительных осложнений [24, 25]. Учитывая многочисленные нежелательные побочные эффекты чрезмерно широкого применения антибиотиков, считаем более перспективным поиск ранних маркеров воспалительного процесса. В этой связи интерес вызывает оценка состава клеток белой крови в периферической крови в качестве надежного и недорогого диагностического теста [17]. Имеются данные об эффективности этого показателя как прогностического маркера исхода и ишемического, и геморрагического инсульта, что в определенной степени может отражать степень церебрального и внемозгового поражения [26].

#### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие

ИАП значительно осложняет течение острого периода ИИ, ассоциировано с более высокой летальностью и более выраженным неврологическим дефицитом на момент окончания стационарного периода лечения. Риск развития ИАП повышен у пациентов старшего возраста с нарушением глотания, страдающих сахарным диабетом. Вместе с тем в более позднем постинсультном периоде возможно достаточно полное восстановление нарушенных вследствие инсульта неврологических функций у пациентов, перенесших ИАП, при этом выраженность неврологического дефицита существенным образом не отличается от таковой у больных, не перенесших ИАП. Своевременная комплексная клиническая и лабораторно-инструментальная диагностика бронхолегочных осложнений способна обеспечить раннее выявление поражения нижних дыхательных путей, их своевременную профилактику, снижение риска развития пневмонии, проведение реабилитационных мероприятий в более полном объеме и тем самым улучшить ранние исходы ИИ.

#### Список литературы:

1. Global Burden of Disease Study 2019 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30925-9.
2. Lopez A., Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics. *Int J Epidemiol*. 2019;48:1815–1823. DOI: 10.1093/ije/dyz143.
3. Tong X., Yang Q., Ritchey M. et al. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2019;16(4): e52. DOI: 10.5888/pcd16.180411.
4. Ключихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):5–12. DOI: 10.17116/jnevro20191190825. [Klochihin O.A., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A. et al. Epidemiology and prognosis of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial population register. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):5–12 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20191190825.
5. Yafasova A., Fosbøl E.L., Christiansen M.N. et al. Time trends in incidence, comorbidity, and mortality of ischemic stroke in Denmark, 1996–2016. *Neurology*. 2020;95(17): e2343–e2353. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010647.
6. Chamorro A., Meisel A., Planas A. et al. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:401–410. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.98.
7. Emsley H.C., Hopkins S.J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008;7:341–353. DOI: 10.1016/S1474-4422 (08) 70061-9.
8. Li J., Zhang P., Wu S. et al. Stroke-related complications in large hemisphere infarction: incidence and influence on unfavorable outcome. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419873264. DOI: 10.1177/1756286419873264.
9. Westendorp W., Vermeij J., Zock E. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet*. 2015;385:1619–1526. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 62456-9.
10. Hoffmann S., Harms H., Ulm L. et al. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia – The PREDICT study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(12):3671–3682. DOI: 10.1177/0271678X16671964.

11. Worthmann H., Tryc A., Dirks M. et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflamm.* 2015;12:13. DOI: 10.1186/s12974-014-0231-2.
12. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(12):73–80. DOI: 10.17116/jnevro201911912273. [Evzelman M.A., Mityaeva E.V., Lashkhia Ya.B., Kamchatnov P.R. Acute cerebral ischemia and inflammation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(12):73–80 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911912273.
13. Соловьева Э.Ю., Чипова Д.Т. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8):105–111. DOI: 10.17116/jnevro201511581105-111. [Solovieva E. Yu., Chipova D.T. From the conception of “oxidizing stress” to the conception of “cell signaling modulation”. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(8):105-111 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201511581105-111.
14. Smith C., Kishore A., Vail A. et al. Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia Recommendations From the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke.* 2015;46:2335–2340. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009617.
15. Katzan I., Dawson N., Thomas C. et al. The cost of pneumonia after acute stroke. *Neurology.* 2007;68:1938–1943. DOI: 10.1212/01.wnl.0000263187.08969.45.
16. Teh W.H., Smith C.J., Barlas R.S. et al. Impact of stroke-associated pneumonia on mortality, length of hospitalization, and functional outcome. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(4):293–300. DOI: 10.1111/ane.12956.
17. Евзельман М.А., Орлова А.Д., Лашхия Я.Б. и др. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 12 (2):49–53. DOI: 10.17116/jneuro201811812249. [Evzel'man M.A., Orlova A.D., Lashkhiya Ya.B. et al. Prognostic markers of ischemic stroke outcome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;12(2):49– 53 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jneuro201811812249.
18. Suda S., Aoki J., Shimoyama T. et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. *J Neurol.* 2018;265(2):370– 375. DOI: 10.1007/s00415-017-8714-6.
19. Popović N., Stefanović-Budimkić M., Mitrović N. et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. *Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(4):424–429. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.003.
20. Ortega S.B., Noorbhai I., Poinsatte K. et al. Stroke induces a rapid adaptive autoimmune response to novel neuronal antigens. *Discov Med.* 2015;19:381–392.
21. Elkind M.S.V., Boehme A.K., Smith C.J. et al. Infection as a Stroke risk factor and determinant of outcome after stroke. *Stroke.* 2020;51(10):3156–3168. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030429.
22. Becker K.J., Zierath D., Kunze A. et al. The contribution of antibiotics, pneumonia and the immune response to stroke outcome. *J Neuroimmunol.* 2016;295–296:68– 74. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.04.005.
23. Doyle K.P., Buckwalter M.S. Immunological mechanisms in poststroke dementia. *Curr Opin Neurol.* 2020;33:30–36. DOI: 10.1097/WCO. 0000000000000783.
24. Vargas M., Horcajada J., Obach V. et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke.* 2006;37(2):461–465. DOI: 10.1161/01.STR.0000199138.73365.b3.
25. Liu L., Xiong X., Zhang Q. et al. The Efficacy of prophylactic antibiotics on post-stroke infections: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:36656. DOI: 10.1038/srep36656.
26. Wan J., Wang X., Zhen Y. et al. The predictive role of the neutrophil-lymphocyte ratio in the prognosis of adult patients with stroke. *Neurosurg J.* 2020;6:22. DOI: 10.1186/s41016-020-00201-5.

#### Сведения об авторах:

*Чипова Динара Туземовна* – заведующая отделением общей неврологии ГБУЗ «ГКБ № 1»; 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Головки, д. 7; ORCID iD 0000000216413681.

*Сантикова Лиана Владимировна* – аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; ORCID iD 0000000233616819.

*Жемухов Аслан Черимович* – аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; ORCID iD 0000000288779965.

**Контактная информация:** Чипова Динара Туземовна, email: dinara.chipova@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

#### About the authors:

*Dinara T. Chipova* – Head of the Department of General Neurology of City Clinical Hospital No. 1: 7, Golovko str., Nalchik, 360000, Russian Federation; ORCID iD 0000000216413681.

*Liana V. Santikova* – postgraduate student of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevskogo str., Nalchik, 360004, Russian Federation; ORCID iD 0000000233616819.

*Aslan Ch. Zhemukhov* – postgraduate student of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevskogo str., Nalchik, 360004, Russian Federation; ORCID iD 0000000288779965.

**Contact information:** Dinara T. Chipova, email: dinara.chipova@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 03.09.2020, revised 17.09.2020, accepted 01.10.2020.

# COVID 19–ассоциированные болевые синдромы

По материалам XIV Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» – 2021

В рамках пленарного заседания XIV Международного Конгресса – 2021 «Человек и Лекарство – Казахстан» 9 сентября 2021 года состоялась научно-практическая конференция с международным участием на тему «Неврология в свете современных мировых тенденций».

Большой интерес вызвал доклад к.м.н., доцента кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Председателя правления Межрегиональной Ассоциации Специалистов Паллиативной и Интервенционной Медицины **А.Н. Баринова** на тему «COVID-19-ассоциированные болевые синдромы».

В начале сообщения спикер выразил слова благодарности за приглашение на Международный Конгресс. Он также выразил надежду на то, что болезнь отступит и снимут все ограничения, что позволит проводить конференции в очном формате.

В своем выступлении А.Н. Баринов отметил, что Академия Интервенционной Медицины, рассматривая болевые синдромы, которые принес COVID-19 в 2020 году, внедряет передовые методы лечения, такие как кинезиотерапия, гипнотерапия, ставшие особенно актуальными в год пандемии.

Боль, к сожалению, в основном ассоциируется со старостью, с пожилым возрастом. Алексей Нико-



лаевич заметил, что за последние полтора года в сети появилась новая шутка: «Утром проснулся, кашля нет, насморка нет, температуры нет, ничего не болит, дышится свободно – это и есть симптомы бессимптомного коронавируса». Много писали в социальных сетях, что бессимптомный коронавирус также приводит к фиброзу легких и летальным исходам. Очевидно, что бессимптомный коронавирус не может давать таких осложнений, тогда как болезнь с яркими клиническими симптомами опасна своими последствиями.

Лектор привел результаты 6-месячного наблюдения пациентов, которые перенесли симптоматическую коронавирусную инфекцию: «Из 2 236 пациентов у каждого третьего возникли либо неврологические, либо психические нарушения».

На первом месте психические нарушения, тревожные расстройства были у 17,5% пациентов, причем у 7% возникли впервые. 14% пациентов страдали депрессиями, а у 1,5% пациентов находили пси-

хозы и психотические расстройства. Поражение нервов встречается гораздо реже, примерно в 3% случаев, у 2% пациентов встречаются инсульты и только у 0,7% деменции. Причем у госпитализированных пациентов гораздо чаще встречаются инсульты и нарушения нервно-мышечной передачи. Поражение периферических нервов как у госпитализированных пациентов, так и у негоспитализированных имеют примерно в одинаковой степени. Но есть фактор, который утяжеляет течение коронавирусной инфекции – это наличие энцефалопатии у пациентов. Пациенты с энцефалопатией тяжелее переносят данное заболевание. У них чаще возникают инсульты, невропатии, энцефалопатии и чаще возникает деменция. Психотические расстройства, тревога и депрессии тоже чаще возникают у людей с энцефалопатией, то есть изначально наличие у пациентов когнитивных нарушений утяжеляет течение заболевания.

Докладчик обратил внимание на то, что COVID-19 по сравнению



с гриппом или острой респираторной вирусной инфекцией чаще дает осложнения в виде геморрагического, ишемического инсульта, невропатии, нервно-мышечных заболеваний. Деменции чаще прогрессируют после перенесенного COVID-19, чем после гриппа или ОРВИ, а вот болезнь Паркинсона, синдром Гийена Барре, энцефалиты, возникают с той же частотой, как и при гриппе.

Наблюдения показали, что у пожилых людей более высокий уровень эмоционального благополучия. У них реже возникает тревога и депрессии, чем у молодых, которые имеют более высокий уровень стресса. Именно поэтому возник термин «ковидофобия», которым чаще болеют молодые, хотя у пациентов в возрасте больше причин для беспокойства, потому что они подвержены наибольшему риску тяжелого течения коронавирусной инфекции.

Пожилые пациенты с коморбидными заболеваниями имеют более высокую смертность, чем молодые. Также течение коморбидных заболеваний в мире осложнилось тем, что в 2020 году сократились объемы специализированной медицинской помощи из-за локдауна. Так, пациентам с заболеваниями опорно-двигательного аппарата оказано специализированной помощи меньше на две трети, с заболеваниями органов пищеварения на 50%, с заболеваниями органов кровообращения на 40%. Пациенты с инфарктами и инсультами госпитализировались на 30% меньше, терапевтическое окно закрывалось, клиники не успевали госпитализировать больных из-за перегрузки системы здравоохранения. В то же время, стоит отметить, что травм и отравлений стало на 30% меньше за счет изменения образа жизни людей и введенных ограничений.

Все фобии возникали в ответ на информационный стресс: массовую ипохондрию населения средствами массовой информации, социально-экономический стресс на алкоголизацию. Доцент А.Н. Баринов отметил, что не раз выступал по этой проблеме, но к сожалению, не смогли погасить волну ипохон-

дрии и фобии, которые выражались не только в эмоциональных нарушениях, но и в повышенной тревоге и страхе. Все это выражается у пациентов не только в эмоциональных расстройствах, но и в болевых расстройствах, нарушениях дыхания по типу гипервентиляционного синдрома.

Боль, которая возникает у пациента и не может быть идентифицирована, сейчас называется не «психогенная», а «ноципластическая». Самые частые боли – это боли в грудной клетке, на которые особое внимание обращают пациенты с

фагиты. В опорно-двигательной системе красными флажками отмечаем переломы, миелиты, метастатические болезни. Все это требует проведения тщательного дифференцирования.

«Почему я так подробно говорю об этих красных флагах?» – задан вопрос лектор. Каждый пациент имеет право на обследование, может быть и онкологическое заболевание, метастазы, дающие болевой синдром. Поэтому необходимо сделать рентгенографию, анализ крови и мочи, если есть онкоanamнез – скинтиографию, ЭКГ,

## ПСИХОСОМАТИКА ФОБИЙ 2020-2021

- Эмоциональные нарушения:
  - ❖ повышенная тревога
  - ❖ иррациональный страх (индуцированный бред)
- Панические атаки
- Гипервентиляционный синдром
- **Боль**



## Психофармакотерапия боли

- Антидепрессанты (СИОЗС, СИОЗСиН, ТЦА)
- Транквилизаторы (БЗ и не-БЗ)
- Нейролептики («малые»)



Уменьшение «наплыва», интенсивности бессознательного. Усиление защитных свойств психики, повышение внутреннего ресурса.

коронавирусом. Мы обязаны учитывать не только **желтые флажки** (тревога, депрессия, стресс) и **голубые флажки** (токсичные отношения на работе), а в первую очередь **красные флажки**. Помимо COVID-19-ассоциированного **болевого синдрома** – это могут быть сердечно-сосудистые расстройства, ОКС, расслоение аорты, перикардиты, тромбоэмболии легочной артерии, пневмотораксы, повреждение слизистой пищевода, перфорации, рак пищевода, эзо-

тропонин-тест и в самых сложных диагностических случаях – коронарографию. «Часто рентгенологи видят на рентгенограмме дегенеративные дистрофические изменения и сразу ставят диагноз «остеохондроз», видят грыжу ставят диагноз «радикулопатия», – сетует Алексей Николаевич. А в грудном отделе радикулопатия бывает крайне редко, только если имеется интроспинальный объемный процесс или переломы позвонков при остеопорозе и метастазах.

Так как грудная клетка стабилизирована ребрами и дискордикулярные конфликты там крайне редки, главное не пропустить там зоны Захарьина-Геда, ту самую отраженную боль внутренних органов, про которые уже говорил доцент, описывая красные флажки. Нужно помнить о неврологических причинах болей – туннельные синдромы, диабетическая торакоабдоминальная невралгия, герпетическая невралгия, костно-мышечная болезнь, болезнь Титца, остеохондрит, синдром скользящего ребра.

Чаще мы встречаемся в неврологических клиниках с псевдорадикакулярными синдромами, связанными с апертурой грудной клетки по передней лестничной мышце, которые компримируются со сплетениями (синдром Наффцигера).

Если возникают комбапер-синдромы, синдромы мышечных лож и поражение сплетений, лечить та-

Система	Причины торакалгии
Сердечно-сосудистая	- Острый коронарный синдром (ИБС, ОИМ) - Расслоение аорты - Перикардит
Дыхательная	- ТЭЛА - Плеврит, пневмония - Пневмоторакс
Пищеварительная	- Повреждение слизистой, перфорация пищевода - Рак пищевода - Эзофагит, ахалазия пищевода, эзофагоспазм
Опорно-двигательная	- переломы, остеомиелит, метастатическая болезнь - остеоартрит, РА, манубрит, ксифоидит, б-нь Титце - реберно-грудинный с-м, SAPHO, с-м скользящего ребра (Сайриака) - миофасциальный болевой синдром
Периферическая нервная	- Невропатии - Миелопатии - Радикулопатии
Высшая нервная	- Фибромиалгия - Гипервентиляционный синдром, панические атаки

**COVID-19**

Они значительно безопаснее антидепрессантов и габапентиноидов. Это трансдермальная терапевтическая система (ТТС), которая при невропатической боли дает более стойкий обезболивающий эффект в течение суток, действует местно, без системных эффектов и может

леваниями, судорожные сокращения диафрагмы приводят к тому, что сочленения между грудиной и мечевидным отростком расшатываются и возникает воспаление. При пальпации мечевидного отростка боль иррадирует за грудину и в спину. На рентгенограмме мы не видим никаких изменений, но ультразвук грудины указывает на воспаление. Может быть спонтанный регресс, но при применении НПВП динамика лечения ускоряется.

Второй по частоте после COVID-19 – это синдром Титце. Боль локализована, но может иррадиировать по передней поверхности грудной клетки, надплечию и в шею. Боль в 80% случаев провоцируется кашлем, вдохом, резким поворотом шеи и отведением плеча. Это одностороннее поражение, ограниченное одним хрящом, в отличие от остеоартрита или остеохондрита. Реберно-грудинный синдром, связанный с поражением диффузных парастернальных хрящей, имеет множественные зоны болезненности.

Грудинно-ключичный остеоартрит еще один вариант болевого ноцицептивного синдрома, который возникает у пациентов в пропозиции. Эта локальная боль усиливается при подъеме плеч и при пальпации сустава. По задней поверхности грудной клетки возникают остеоартриты как фасеточных, так и реберно-поперечных суставов. Большое значение имеет наличие воспаления в суставе.



ких пациентов с невропатической болью сложно, лечить нужно только нестероидными противовоспалительными препаратами. Даже самые лучшие НПВС не действуют, а действуют габапентиноиды, действуют трициклические антидепрессанты, также эффективны ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Автор обратил внимание на области с лидокаином, которые относятся к терапии второй линии.

быть безопасной при длительном использовании. Доказано, что она эффективна при невропатической боли и при боли в спине с невропатическим компонентом. Есть ноцицептивные болевые синдромы, которые как раз требуют назначения НПВП. Эти поражения прежде всего касаются реберно-грудинных сочленений. На первом месте стоит ксифоидит, потому что у пациентов с частым кашлем, с частыми респираторными забо-

## Версатис

Трансдермальная терапевтическая система с 5% лидокаином



- ❖ стойкий обезболивающий эффект в течение 24 часов при однократном применении в сутки
- ❖ действует местно без развития системных эффектов
- ❖ гарантия безопасного лечения при длительном использовании
- ❖ доказанная эффективность для лечения невропатической боли, а также боли в спине с невропатическим компонентом\*

\*Gimbel J, Linn R et al. Lidocaine patch treatment in patients with low back pain. *Am J Ther*, 2005; 12: 311-319; Шмидт Е.Н., Безозерова И.В. и др. Применение ТТС Версатис у пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника. СЛВ 2007 №3

Лечение всех вышеперечисленных патологий сводится к применению НПВП как средству терапии первой линии для лечения скелетной и мышечной боли.

Максимальный эффект дают средние терапевтические дозы, и даже когда боль проходит после первого приема, мы рекомендуем принимать препарат не менее 7 дней. Большое значение имеет то, насколько безопасен этот препарат для пожилых людей, которые наиболее тяжело переносят COVID-19.

**Лорноксикам (ксефокам)** является сбалансированным ингибитором циклооксигеназы 1 и 2 типа и не требует титрации дозы у пожилых людей и таким образом является наиболее безопасным.

Схема его применения: 2 раза в день по 8 мг. Показания – это кратковременное лечение любого болевого ноцицептивного синдрома, конечно же, от слабой до умеренной степени интенсивности. Продолжительные терапии по 8 мг 2 раза в день не менее 7 дней.

Обязательно необходимо учитывать психологическое состояние пациентов. Так, если у пациентов есть алекситимия – невозможность или сложность переживать определенные эмоции, сопровождающиеся мышечными вегетативными реакциями, то мы говорим о психосоматике, о соматизации душевной боли. И для того, чтобы понять, когда это произошло, что акцентировало восприятие боли, нужно искать другие средства лечения боли, помимо фармакотерапии и кратковремен-

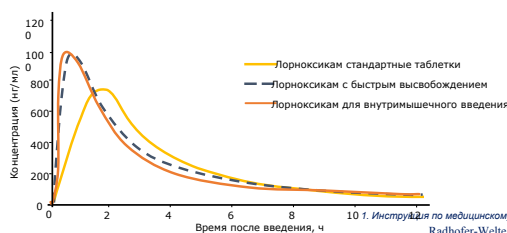
ных психологических интервенций. Антидепрессанты, транквилизаторы и нейролептики, которые мы даем пациентам, не решают проблемы его психики. Они повышают активность ноцицептивной системы, усиливают внутренний ресурс, но не позволяют пациенту полностью

Беспомощность, гнев, стыд, страх именно эти эмоции чаще всего мы видим у пациентов с какоsmиями, с неприятными запахами, которые возникают на фоне COVID-19 и потери обоняния. Мы регрессируем таких пациентов с помощью специальных техник, чтобы они, пережив эту психотравму, осознали и вышли в зону осознанности, чтобы смогли изменить свои дезадаптивные установки, начинали принимать свои чувства.

Закончил Алексей Николаевич свое выступление словами **Альфонсо Капоне**: «Конечно пистолетом и добрым словом можно добиться гораздо большего, чем просто добрым словом». У нас пистолетом является фармакотерапия: **Ксефокам** при ноцицептивной боли, **Версатис** при невропатической боли. Конечно, усиливают эффект наше доброе слово и психотерапия, подкрепленная **ксефокамом и версатисом**, и лечение становится значительно эффективней.

## ЛОРНОКСИКАМ (КСЕФОКАМ и КСЕФОКАМ РАПИД) - сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2

- Абсолютная биодоступность лорноксикама – 90-100%<sup>1</sup>
- При приеме таблетки Ксефокам Рапид - быстрое достижение Сmax лорноксикама в крови: **30 минут<sup>1</sup>**
- Отсутствие активных метаболитов и короткий период полувыведения (3-4ч) снижает риск кумуляции препарата в крови – **не требует титрации дозы у пожилых пациентов**
- У больных пожилого возраста лорноксикам имеет такую же фармакокинетику, как и у лиц молодого и среднего возраста



избавиться от своего состояния. Для того чтобы избавить пациента, нужно помочь ему вспомнить первосцену, ту, которая находится чаще всего в детстве пациента, и проводим психотерапию болевого синдрома, гипервентеляционного синдрома, ноципластического.

Мы работаем с болью как с эмоцией, которая может быть связана с другой эмоцией, которая зарядила ту самую реакцию у пациента.

По окончании презентации **Баринов Алексей Николаевич высказал теплые слова благодарности организаторам и участникам конгресса.**

Модератор поблагодарил спикера за информативное и объемное выступление.

Подготовил **Раимкулов Бекмурат Наметович, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова**

# Разбор клинического случая нейрореабилитации после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения



Р.А. Беляев, Е.В. Епифанцева, П.С. Семенихина  
Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»

**Обоснование.** Реабилитация пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения является актуальной задачей современной реабилитологии.

**Описание клинического случая.** Описан пример реабилитации и динамики восстановления у пациента после острого нарушения мозгового кровообращения.

**Заключение.** Пациентам после острого нарушения мозгового кровообращения показана ранняя активная реабилитация с целью компенсации неврологического и психического дефицита.

**Ключевые слова:** международная классификация функционирования; реабилитация; острые нарушения мозгового кровообращения, инсульт, мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Список сокращений

АД – артериальное давление  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
КТ – компьютерная томография  
ЯМРТ – ядерно-магнитная резонансная томография  
БЛСМА – бассейн левой среднемозговой артерии  
ЛФК – лечебная физическая культура  
МКФ – Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья  
ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич  
ФТЛ – физиотерапевтическое лечение  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
СМП – скорая медицинская помощь

## Обоснование

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одним из самых распространенных неврологических заболеваний, приобретающих все большую медико-социальную и экономическую значимость [1]. Несмотря на то, что у перенесших инсульт больных в определенной степени восстанавливаются нарушенные функции, ОНМК сопровождаются высокими показателями смертности, летальности и большим удельным весом инвалидизации среди выживших больных (80 %). В Республике Казахстан (РК) инвалидизация вследствие инсульта занимает одно из первых мест среди патологии, являющейся причиной инвалидности [2]. По данным Национального регистра инсульта, 31 % пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, 20 % не могут самостоятельно ходить, лишь 8 % выживших больных могут вернуться к прежней работе [3]. У значительной части больных, после перенесенного ишемического инсульта

та остается неврологический дефицит в двигательной, чувствительной и эмоционально-психической сферах нервной системы, что отражается на качестве жизни этих пациентов [4].

Представляем случай из нашей клинической практики.

## Описание случая

Пациент Б., 65 лет. Поступил для проведения реабилитационных мероприятий.

*Из анамнеза:* со слов пациента артериальная гипертензия беспокоит на протяжении многих лет, с максимальным подъемом до 200/120 мм. рт. ст., препараты принимает ситуационно. Ухудшение состояния с 06.04.2020 г., когда стал отмечать нарушение речи, слабость и онемение в правых конечностях, вызвана бригадой СМП, зафиксирован подъем АД до 210/120 мм. рт. ст., доставлен в инсультный центр г. Караганды, обследован на ЯМРТ головного мозга: МР признаки ишемии в бассейне левой СМА. Ангиоэнцефалопатия с наличием единич-

ной лакунарной постишемической псевдокисты в области наружной капсулы справа, экстренно госпитализирован в инсультное отделение с диагнозом: ОНМК в БЛСМА, выписан с улучшением. В дальнейшем неоднократно проходил курсы стационарного и амбулаторного лечения, без значительной динамики. 05.03.2021 года поступает на плановое реабилитационное лечение.

### Предварительный диагноз

Диагноз при поступлении: I69.3 Последствие перенесенного ОНМК по ишемическому типу в БЛСМА от 06.04.20 г. Умеренный правосторонний гемипарез.

Фоновый: I11.9 Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. ХСН ФКО.

### Физикальная диагностика

Состояние при поступлении.

Общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы физиологической окраски, влажные, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Рост 172 см. Вес 96 кг. Температура 36.6°С.

Органы дыхания: Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в мин.

Органы кровообращения: Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Гемодинамика на уровне ЧСС 72 уд/мин, АД 130/80 мм. рт. ст.

Эндокринная система: Без патологии.

Органы пищеварения: Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный.

Органы мочеотделения: Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Неврологический статус: В сознании. Адекватен. Ориентирован во времени, пространстве, в месте, собственной личности. Умеренно выраженные когнитивные, мнестиче-

ские нарушения. Глазные щели D = S. Зрачки OD = OS, фотореакции живые. Движения глазных яблок не ограничены, безболезненные. Нистагм горизонтальный в крайних отведениях. Сглаженность носогубной складки справа. Язык девирует влево. Глоточные, небные рефлексы оживлены. Глотание и фонация не нарушены. Дизартрия. Сухожильные рефлексы: D = S в руках, в ногах D > S. Правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы 3,0-3,5б. Мышечный тонус повышен по пирамидному типу в правых конечностях. Контрактура голеностопного сустава справа. Адиадохокинез справа. Гемигипестезия справа. В позе Ромберга не устойчив, пошатывание в стороны, отклоняется вправо. Координаторные пробы выполняет с дисметрией справа. Оболочечных и патологических стопных знаков нет.

После осмотра специалистами мультидисциплинарной, реабилитационной команды установлены цели госпитализации:

- 1) определение реабилитационного потенциала;
- 2) коррекция неврологических нарушений;
- 3) адаптация к дозированным физическим упражнениям;
- 4) восстановление координации и баланса тела в положении сидя и стоя;
- 5) восстановление правильного двигательного стереотипа;
- 6) повышение функциональной независимости и возможностей повседневной жизни;
- 7) принятие своей болезни и возникших в связи с этим ограничений функционирования и бытовой независимости;
- 8) определение дальнейшего реабилитационного прогноза.

### Результаты функционального тестирования и оценки по шкалам независимости

1. Шкала мышечной спастичности Эшворта (Ashworth Scale) – 3 балла.
2. Шкала оценки мышечной силы (Medical Research Council Scale, MRC). Оценка видимого мышечного сокращения, активного движе-

ния против дозированного сопротивления для каждой мышечной группы: правосторонний гемипарез до 3 баллов в руке, до 3,5 баллов – в ноге.

3. Мышечная моторика: кистевой хват справа ослаблен. Тонкие движения пальцев правой кисти нарушены.

4. Индекс Бартела – 35 баллов. Реабилитация с сопровождением.

5. Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS) – 4 балла. Среднетяжелая степень нарушения функциональных возможностей.

6. Тест на оценку баланса в положении сидя (Sitting Balance Score) – 3 балла. Оценка координации движения в положении сидя без опоры дольше 15 с.

7. Шкала оценки баланса в положении стоя Bohannon – 2 балла. Оценка устойчивости вертикальной позы при разной площади опоры.

8. Общая устойчивость (мобильность) по Ривермид. Значительная степень нарушения устойчивости: сидя (0, 1), при попытке встать (0, 1, 2), устойчивость при вставании в течение 5 с (0, 1, 2), длительность стояния 1 мин (0, 1, 2), устойчивость при толчке в грудь (0, 1, 2), стояние с закрытыми глазами (0, 1), стояние в течение 5 с на одной ноге (0, 1), поворот на 360°, наклоны назад, вниз, дотягивание вверх.

9. Степень нарушения навыков ходьбы – 4 балла.

10. Шкала самооценки бытовых возможностей в повседневной жизни Мертон и Самтон. Минимальная адаптация в индивидуальном уходе и перемещении в пределах прикроватной зоны. Отсутствие адаптации в функциональной мобильности.

11. Шкала функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM) – 61 балл.

Значительная зависимость, самостоятельно выполняет 25-50 % действий.

12. Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ) – 3 балла. Грубое нарушение процессов жизнедеятельности.

13. *Индекс мобильности Ривермид* – 4 балла.

14. *Реабилитационный диагноз* в категориях Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) (2-й уровень детализации), домены функций при поступлении/в настоящее время: 55, активность и участие 44.

Длительность госпитализации составила 14 дней.

#### **Реабилитационные мероприятия**

Выполнен следующий объем реабилитационных мероприятий.

*Мероприятия по двигательной реабилитации.*

Цели реабилитации: профилактика бронхолегочных осложнений, увеличение объема активных движений правыми конечностями и повышение мышечной силы в них, присаживание на стул и восстановление контроля тела в пространстве, обучение ходьбе с дополнительной опорой.

*Индивидуальные занятия с инструктором ЛФК.*

Пассивно-активная гимнастика суставов верхних и нижних конечностей в постели, присаживание на стул с опущенными на пол ногами и восстановление контроля тела в пространстве, по 45 мин, 1 раз в день.

*Массаж правых конечностей* до 30 мин, 1 раз в день.

*Механотерапия.* Занятия с инструктором-методистом по ЛФК на тренажере до 20 мин, 1 раз в день, под контролем ЧСС. Выставление у шведской стенки, до 20 мин, 1 раз в день.

*Занятия с психологом.* Занятия по активации психической сферы.

*Медикаментозная реабилитация.*

Пациент получил сопутствующую антигипертензивную и антиагрегантную терапию – моксонидин 0,4 мг по 1 таблетке два раза в сутки и ацетилсалициловую кислоту 75 мг по 1 таблетке один раз в сутки. Из сосудистых и ноотропных препаратов ничего не получал.

Целью восстановительного лечения пациентов после перенесенного ОНМК является возвращение к бы-

товой и трудовой деятельности, создание оптимальных условий для его активного участия в жизни общества. Большую роль в комплексном восстановительном лечении таких пациентов играет своевременная, эффективная и безопасная нейропротективная терапия.

Основная цель нейропротективной терапии заключается в защите нейронов от повреждающего действия ишемического каскада на клеточном и молекулярном уровнях. Зона необратимых изменений в головном мозге при ОНМК нарастает постепенно, по мере развития той или иной ступени ишемического каскада. Своевременное вмешательство с применением нейропротективных средств может предупредить или затормозить механизмы, которые приводят к гибели нейронов в области ишемизированной ткани, поэтому нейрореабилитация и выбор эффективной и безопасной нейропротективной терапии является основополагающей частью в терапии больных с перенесенным ОНМК [5].

Нейропротективная терапия проводилась препаратом Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), в целях достижения максимального терапевтического эффекта назначалась длительная последовательная терапия. Сначала Мексидол® был назначен в инъекционной форме в/в капельно по 500 мг в сутки (10 мл) в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом) с последующим переходом на таблетированную форму по 250 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев (фаза максимизации терапевтического эффекта) с рекомендацией повторного курса через полгода.

Оригинальный препарат Мексидол® (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) является наиболее эффективным, безопасным и широко применяемым препаратом мультимодальной нейропротекции, что подтверждено целым рядом клинических исследований и успешным использованием препарата в течение 25 лет в реальной клинической практике.

Мексидол® подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности, которая является пушковым механизмом апоптоза при многих неврологических нарушениях, в том числе и ОНМК, нормализует клеточный энергосинтез, нарушенный при ишемии, способствует активации митохондриальной дыхательной цепи и аэробного гликолиза, нейтрализует свободные радикалы, стабилизирует мембраны клеток, подавляя перекисное окисление липидов (ПОЛ). Таким образом, противоишемическое действие препарата Мексидол® реализуется за счет антиоксидантного, антигипоксанта и мембраностабилизирующего эффектов.

Включение препарата Мексидол® в комплекс восстановительного лечения после перенесенного ОНМК достоверно улучшает результаты реабилитации, способствуя восстановлению неврологических функций и уменьшению симптомов и функциональных нарушений, улучшает качество жизни и уровень бытовой адаптации (до 2-х баллов по модифицированной шкале Рэнкина), снижает неврологический дефицит (по шкале инсульта Национального института здоровья). Пациенты при длительной последовательной терапии препаратом Мексидол® отмечают достижение более высокого уровня независимости при выполнении основных бытовых навыков, не испытывают боли и дискомфорта, тревоги и депрессии [5]. Кроме того, Мексидол® в достоверной степени способствует устранению синдромов неглекта (синдром зрительно-пространственных нарушений, заключающийся в утрате пациентом способности реагировать на внешнее воздействие или воспринимать информацию со стороны, противоположной пораженному полушарию головного мозга) и «отталкивания» (push-синдром, нередко является следствием синдрома неглекта и заключается в нарушении доминирующей позы пациента в положении «сидя» – больной, отталкиваясь

Таблица. Динамика по критериям Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Реабилитационный диагноз в категориях МКФ (2-й уровень детализации)												
Домены функции		МКФ-классификатор					Этапы					
Функция		Определитель					I	II	Код услуги (участник)			
		0	1	2	3	4						
b147	Психомоторные функции						4	4	Психолог, логопед			
b235	Вестибулярные функции						4	3	ЛФК			
b260	Проприоцептивная функция						4	3	ФТЛ, ЛФК			
b265	Функция осязания						4	3	ФТЛ, ЛФК			
b280	Ощущение боли						4	4	ФТЛ			
b320	Функции артикуляции						4	4	Логопед			
b420	Функции артериального давления						4	2	Медикаменты			
b440	Функции дыхания						0	0	ЛФК			
b455	Функции толерантности к физической нагрузке						3	2	ЛФК			
b540	Общие метаболические функции						2	1	Медикаменты			
b398	Функции голоса и речи, другие уточненные						4	3	Логопед, психолог			
b710	Функции подвижности сустава						2	1	ЛФК			
b730	Функции мышечной силы						4	3	ЛФК			
b735	Функции мышечного тонуса						4	3	ЛФК			
b760	Контроль произвольных двигательных функций						4	3	ЛФК			
b770	Функции стереотипа походки						4	4	ЛФК			
							55	49				
	Структуры организма											
s110	Структура головного мозга								ЯМРТ головного мозга			

рукой, активно отклоняется в пораженную сторону; и в трудностях, возникающих при попытках перевести пациента в положение «стоя» – невозможность перенести вес тела на здоровую ногу), указанные синдромы встречаются у пациентов после ОНМК достаточно часто и в значительной степени ухудшают реабилитационный прогноз [6].

Мексидол® обладает достоверной эффективностью, благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью, и низким риском лекарственных взаимодействий [7-10].

Мексидол® также оказывает дополнительное ноотропное, антиагерогенное, противосудорожное и ан-

ксиолитическое действие, повышая устойчивость организма к стрессу, что достаточно важно для пациентов после инсульта. Данные свойства позволяют применять Мексидол® у больных с сочетанной патологией без назначения дополнительной терапии, для избегания полипрагмазии и снижения риска развития лекарственных взаимодействий и других нежелательных реакций.

#### Динамика и исходы

В результате реабилитационных мероприятий отмечается положительная динамика в виде улучшения психоэмоционального фона, нарастания мышечной силы в паретичных конечностях (табл.). Пациент частично обслуживает себя в быту:

принимает самостоятельно пищу, воду, осуществляет простые гигиенические процедуры. Самостоятельно передвигается в пределах отделения.

Поставленные цели на обозначенный период реабилитации полностью достигнуты, пациенту рекомендовано продолжать реабилитационные мероприятия на амбулаторном этапе.

#### Заключение

Сложность и зачастую обширность поражения структур головного мозга при остром нарушении церебральной гемодинамики приводят к формированию стойкого неврологического дефицита. Реабилитационные мероприятия и

анализ реабилитационного потенциала у пациентов с патологией головного мозга являются важной составляющей частью физической реабилитационной медицины.

Это первый опубликованный клинический случай отсроченной реабилитации последствий инсульта, в котором, несмотря на практически полное отсутствие восстановления двигательной функции в ранней фазе восстановления и реабилитации, наблюдалось существенное улучшение моторной функции после двухнедельной терапии, включавшей пре-

парат Мексидол® в виде инъекций в/в капельно по 500 мг в сутки (10 мл) в течение 14 дней. После выписки назначен Мексидол® ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в день, курсом 2 месяца. Повторный курс последовательной терапии препаратом Мексидол® назначен через 6 месяцев.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была проверена и одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования, интерпретации результатов и окончательном утверждении статьи для печати.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы:

1. Белова А.Н. Нейрореабилитация. Руководство для врачей. – М.: 2000. – 149 с.
2. Юнусов Ф.А., Гайгер Г., Микус Э. Организация медико-социальной реабилитации за рубежом. – М.: Общероссийский общественный фонд «Социальное развитие России», 2004. – 69 с.
3. Erila T, Ilmavirta M. Does an intensive care stroke unit reduce the early case-fatality rate of ischaemic stroke // Stroke. – 1990. – №21, Suppl. 1. – P. 153-161.
4. Бельская Г.Н. Восстановление нарушенных функций у больных ишемическим инсультом, прошедших санаторное лечение // Неврологический журнал. – 2009. – №3. – С. 33-36.
5. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. 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 полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3. Вып. 2):55-65. Doi: 10.17116/jnevro20171173255-65. PMID: 28665371 [Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Melnikova E.V., Agafiina A.S., Golikov K.V., Bogdanov E.I., Yakupova A.A., Roshkovskaya L.V., Lukinykh L.V., Lokshtanova T.M., Poverennova I.E., Shepankevich L.A. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo mul'titsentrovogo platsebo-kontroliruemogo v parallel'nykh gruppakh issledovaniia éffektivnosti i bezopasnosti Meksidola pri dlitel'noí posledovatel'noí terapii u patsientov v ostrom i rannem vosstanovitel'nom periodakh polusharnogo ishemicheskogo insul'ta (ÉPIKA) [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)]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova. 2017;117(3. Vyp. 2):55-65. Russian. Doi: 10.17116/jnevro20171173255-65. PMID: 28665371].
6. Ковальчук В.В. Влияние Мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111:12(2):52-57.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Александрова О.П., Пронин А.В., Гоголева И.В., Хаспеков Л.Г. Изучение нейропротективного действия Мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12):71-77. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stelmashuk E.V., Alexandrova O.P., Pronin A.V., Gogoleva I.V., Haspekov L.G. A study of the neuroprotective effect of Mexidol on the cell model of glutamate stress. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2017;117(12):71-77. (In Russ.)].
8. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006;1:33-36. [Smirnova I.N., Fedorova T.N., Tanashyan M.M., Suslina Z.A. Clinical efficacy and antioxidant activity of Mexidol in chronic cerebrovascular diseases. Atmosphere. Nervous Diseases. 2006;1:33-36. (In Russ.)].
9. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(11):21-26. [Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2012;112(11):21-26. (In Russ.)].
10. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(2-1):71-74. [Chukanova E.I., Chukanova A.S., Mamayeva Kh.I. The results of the study of the efficacy and safety of Mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2015;115(2-1):71-74. (In Russ.)].



# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Мексидол ФОРТЕ 250

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества  
и безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «19» июня 2020 г.  
№ N029800

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мексидол ФОРТЕ 250, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Этилметилгидроксипиридина сукцинат, 250,00 мг

#### 2.1 Общее описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

#### 2.2 Качественный и количественный состав

Лактозы моногидрат, 195,00 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте б.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат применяется в лечебных и профилактических целях у взрослых

- последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в т. ч. после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов
- легкая черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм
- энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные)
- синдром вегетативной дистонии
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- тревожные расстройства при невротических и невротоподобных состояниях
- ишемическая болезнь сердца в составе комплексной терапии
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием невротоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства
- состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами
- астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок
- воздействие экстремальных (стрессорных) факторов

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

По 250 мг 3 раза в сутки, внутрь. Максимальная разовая доза 250 мг (1 таблетка), максимальная суточная доза – 750 мг (3 таблетки)

##### Особые группы пациентов

##### Дети

У пациентов в возрасте до 18 лет прием препарата Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан

##### Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы для пожилых пациентов не требуется

##### Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с острой печеночной недостаточностью прием препарата Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан

##### Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с острой почечной недостаточностью прием препарата Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан

##### Способ применения

Для приема внутрь.

Длительность лечения – 2-6 недель

Начальная доза – 250 мг (1 таблетка) 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза – 750 мг (3 таблетки)

Для купирования алкогольной абстиненции – 5-7 дней. Продолжительность курса терапии у больных ишемической болезнью сердца не менее 1,5 – 2 месяцев

Повторные курсы (по рекомендации врача), желателно проводить в весенне-осенние периоды

Особых мер предосторожности перед применением препарата или при обращении с ним не требуется

#### 4.3 Противопоказания

- острые нарушения функции печени и почек
  - повышенная индивидуальная чувствительность к препарату
- В связи с недостаточной изученностью действия препарата
- детский возраст
  - беременность и период грудного вскармливания

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Степень ограничений определяется индивидуальной переносимостью препарата

#### 4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Мексидол ФОРТЕ 250 сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний. Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противоэпилептических средств (карбамазепина) и противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсическое действие этанола

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

Данные о применении этилметилгидроксипиридина сукцината у беременных женщин отсутствуют. Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или вредных эффектов.

Препарат Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан при беременности

##### Кормление грудью

Сведения о проникновении этилметилгидроксипиридина сукцинат (метаболитов) в грудное молоко человека отсутствуют

Препарат Мексидол ФОРТЕ 250 противопоказан в период грудного вскармливания

##### Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии репродуктивной токсичности

Не применимо

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мексидол ФОРТЕ 250 оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

#### 4.8 Нежелательные реакции

##### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях РК

Возможно появление индивидуальных побочных реакций: диспептического или диспепсического характера, аллергических реакций.

#### 4.9 Передозировка

*Симптомы:* сонливость, бессонница.

*Лечение:* в связи с низкой токсичностью препарата, передозировка маловероятна. Лечение, как правило, не требуется, – симптомы исчезают самостоятельно в течение суток. При выраженных проявлениях проводится поддерживающее и симптоматическое лечение

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

Нервная система. Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие. Препараты для лечения заболеваний нервной системы прочие.

Код АТХ: N07XX

##### 5.1.1. Механизм действия

Механизм действия Мексидол ФОРТЕ 250 обусловлен его антиоксидантным, антигипоксикантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной

организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол ФОРТЕ 250 повышает содержание в головном мозге дофамина. Вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий.

#### 5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Мексидол ФОРТЕ 250 является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресс-протекторным, ноотропным, противоэпилептическим и анксиолитическим действием. Относится к классу 3-оксипиридинов.

Повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (гипоксии и ишемии, нарушении мозгового кровообращения, интоксикации этанолом и антипсихотическими средствами).

В условиях критического снижения коронарного кровотока способствует сохранению структурно-функциональной организации мембран кардиомиоцитов, стимулирует активность мембранных ферментов – фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы. Поддерживает развивающуюся при острой ишемии активацию аэробного гликолиза и способствует в условиях гипоксии восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, увеличивает синтез АТФ и креатинфосфата. Обеспечивает целостность морфологических структур и физиологических функций ишемизированного миокарда. Улучшает клиническое течение инфаркта миокарда, повышает эффективность проводимой терапии, снижает частоту возникновения аритмий и нарушений внутрисердечной проводимости. Нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, повышает антиангинальную активность нитратов, улучшает реологические свойства крови, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Уменьшает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром панкреатите.

#### 5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижает вероятность развития гемолиза. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Антистрессорное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов сон-бодрствование, нарушении процессов обучения и памяти, снижении дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга.

Мексидол ФОРТЕ 250 обладает выраженным антиоксидантным действием при абстинентном синдроме. Он устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушения поведения, вегетативные функции, а также способен снимать когнитивные нарушения, вызванные длительным приемом этанола и его отменой. Под влиянием препарата усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

Мексидол ФОРТЕ 250 улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда. В условиях коронарной недостаточности увеличивает коллатеральное кровоснабжение ишемизированного миокарда, способствует сохранению целостности кардиомиоцитов и поддержанию их функциональной активности. Эффективно восстанавливает сократимость миокарда при обратимой сердечной дисфункции.

#### 5.1.4. Дети

Не применимо

### 5.2 Фармакокинетические свойства

#### 5.2.1. Абсорбция

Быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) при дозах 400-500 мг составляет 3,5-4,0 мкг/мл

#### 5.2.2. Распределение

Быстро распределяется в органах и тканях. Среднее время удержания (MRT) препарата в организме при приеме внутрь – 4,9-5,2 ч

#### 5.2.3. Биотрансформация

Метаболизируется в печени путем глюкуронконъюгирования. Идентифицировано 5 метаболитов: 3-оксипиридина фосфат – образуется в печени, при участии щелочной фосфатазы распадается на фосфорную кислоту и 3-оксипиридин; 2-й метаболит – фармакологически активный, образуется в больших количествах и обнаруживается в моче на 1-2 сут. после введения; 3-й – выводится в больших количествах с мочой; 4-й и 5-й – глюкуронконъюгаты

#### 5.2.4. Элиминация

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) при приеме внутрь – 2,0-2,6 ч. Быстро выводится с мочой в основном в виде метаболитов и в незначительном количестве – в неизменном виде. Наиболее интенсивно выводится в течение первых 4 ч после приема препарата. Показатели выведения с мочой неизменного препарата и метаболитов имеют индивидуальную вариабельность

#### 5.2.5. Линейность (нелинейность)

Данные отсутствуют

#### 5.2.6. Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Данные отсутствуют

### 5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

(USP, EP, JP)

Повидон К-30

(USP, EP, JP)

Магния стеарат

(USP, EP)

Опадрай II розовый 33G40018:

гипромеллоза

титана диоксид

лактозы моногидрат

макрогол 4000

триацетин

краситель железа оксид красный

краситель железа оксид желтый

(Спецификация Colorcon)

### 6.2. Несовместимость

Мексидол ФОРТЕ 250 сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний

### 6.3 Срок годности

Срок годности – 3 года

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C

Хранить в недоступном для детей месте!

### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата на казахском и русском языках в пачку картонную

### 6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особых мер предосторожности не требуется

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Страна

Россия

Наименование держателя регистрационного удостоверения

ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

Юридический адрес:

115407, г. Москва, ул. Судостроительная, д. 41, этаж 1, пом.12

Тел./факс: +7 (495) 626-47-55

e-mail: pharماسoft@pharماسoft.ru

### 7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителя направлять по адресу:

Страна

Республика Казахстан

Наименование представителя

Представительство ООО «Векторфарм» в Республике Казахстан

Юридический адрес

050009, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Шевченко, д. 165 Б, офис 821

Тел./факс: +7 (727) 349-59-88

E-mail: info-kz@vektorpharm.ru

### 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5N#024588

### 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

-

### 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

-

# Эволюция инсомнии: переход из кратковременной в хроническую

П.В. Пчелина, М.Г. Полуэктов,  
Университетская клиническая больница № 3, Россия, Москва

**Описание и пути коррекции острой инсомнии встречаются редко в связи с расхождением в определении этого состояния в различных классификациях и затруднением диагностики (чаще пациенты не обращаются к врачам, а лечатся сами или ждут естественной нормализации сна). В настоящей статье проанализировано место острой инсомнии в существующих моделях патогенеза инсомнии, систематизированы факторы, влияющие на развитие инсомнии, а также приведены данные экспериментальных исследований, подтверждающих это влияние. Вероятно, острая инсомния является неспецифической гиперреакцией организма на дистресс, которая склонна к самоизлечению, но такие факторы, как неэффективные копинг-стратегии, дисфункциональное мышление, нарушение правил гигиены сна, предрасполагают к ее переходу в хроническую форму. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями: годовая заболеваемость острой инсомнией среди взрослого населения составляет около 30 %, среди которых 16–19 % случаев представлены эпизодом острой инсомнии, развившимся впервые в жизни, а переход острой инсомнии в хроническую происходит в 7,4 % случаев.**

**Понимание гетерогенности острой инсомнии, а также механизмов и предикторов хронизации будет способствовать персонализации лечебного подхода. При острой инсомнии чаще всего назначается короткий курс снотворных препаратов – агонистов ГАМК-рецепторов, антагонистов гистаминовых рецепторов, растительных препаратов, а когнитивно-поведенческая терапия инсомнии традиционно применяется при хроническом течении. Выявление особенностей поведения и мышления пациентов, предрасполагающих к хронизации заболевания, позволяет рекомендовать когнитивно-поведенческую терапию инсомнии уже на ранних стадиях инсомнии, при первом обращении пациента с острой инсомнией.**

**Ключевые слова:** сон, острая инсомния, хроническая инсомния, патогенез, стресс, предикторы.

Для цитирования: Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Эволюция инсомнии: переход из кратковременной в хроническую.

Медицинский совет. 2020;(19):70–77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-70-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Evolution of insomnia: transition from acute to chronic disorder

Polina V. Pchelina, ORCID: 0000-0002-5051-2106, e-mail: polbox@mail.ru

Mikhail G. Poluektov, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru University Hospital № 3; 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Due to the divergence of the acute insomnia conceptualization and difficulties in diagnostics, this phenomenon attracts comparatively little attention in the medical literature. Patients don't seek medical attention and prefer self-treatment or wait for self-recovery. This paper aims to review the literature concerning understanding the position of chronic insomnia in existing human models, systematization of aspects, related to insomnia development, and evidence of this relation. Apparently, acute insomnia is a non-specific hyperreaction to distress which tends to self-recovery. Ineffective coping strategies, dysfunctional thinking, and violation of sleep hygiene rules predispose transition from acute to chronic form. This is evidenced by epidemiological data: 1-year prevalence of acute insomnia in adults is about 30 % among which 16–19 % of cases are diagnosed for the first time and 7,4 % become chronic.

Understanding of acute insomnia heterogeneity, as well as pathogenesis and predictors of chronization, reveals the perspectives for personalized treatment and prophylaxis. Acute insomnia is routinely managed with short-term prescription of GABAA receptor agonists, antihistamines, phytotherapy, while cognitive-behavioral therapy is commonly used for the chronic form of insomnia. Identification of behavioral and cognitive predictors of insomnia chronization enables management of insomnia with cognitive-behavioral therapy even in the early stages.

**Keywords:** sleep, acute insomnia, chronic insomnia, pathogenesis, stress, predictors.

For citation: Pchelina P.V., Poluektov M.G. Evolution of insomnia: transition from acute to chronic disorder. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(19):70–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-70-77.

**Введение**

Инсомния (бессонница) является наиболее распространенным расстройством сна, однако оценка этого показателя зависит от критериев, которые используются при диагностике. Критерии ее диагноза могут основываться на одной из трех классификаций болезней: Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) и классификации психических расстройств Американской ассоциации психиатров 5-го пересмотра (DSM-5) (табл. 1) [1–3].

Как видно из таблицы, критерии инсомнии по этим трем классификациям различаются лишь оценкой продолжительности жалоб на нарушения сна. Обобщенно говоря, ни МКБ-10, ни DSM-5 не относят к проявлениям инсомнии жалобы, существующие менее 1 мес., даже если они удовлетворяют всем остальным критериям. В МКРС-3 выделяется диагноз острой инсомнии, который можно ставить, если жалобы сохраняются менее 3 мес.

В связи с этим существует расхождение результатов исследований, которые описывают это состояние, ориентируясь на разные критерии. Лишь немногие из них, нацеленные именно на острую ин-

сомнию, включают пациентов с продолжительностью нарушений сна меньше 1 мес. Кажущаяся неактуальность проблемы острой инсомнии в клинической практике может объясняться еще и тем, что многие пациенты, впервые испытывающие проблемы засыпания или ночных пробуждений, не сразу обращаются к врачу, надеясь, что сон восстановится сам.

Поскольку существует значительная вариабельность в понимании, что такое нормальный сон, за ключевой критерий диагноза острой и хронической инсомнии принимается частотный показатель нарушений сна, который одинаков и составляет 3 ночи в неделю. Таким образом, от момента появления симптомов нарушения сна должна пройти как минимум одна неделя, чтобы можно было определить, что они возникают чаще 3 ночей в неделю.

Существуют попытки классификации острой инсомнии внутри диапазона 3 дня – 3 мес. Так, J. Ellis et al. называют инсомнию, продолжающуюся до 2 нед., претранзиторной. Это было сделано по образцу других расстройств психики, описанных DSM-5, в которой, например, диагноз депрессивного расстройства ставится, когда продолжительность нарушений превышает 2 нед. В этой

парадигме инсомния, продолжающаяся от 2 нед. до 1 мес., называется транзиторной, а более одного месяца – подострой (в DSM-5 эта форма называется эпизодической). Для удобства анализа данных исследований, базирующихся на разных определениях инсомнии, может быть целесообразно объединить подострую и хроническую формы [4].

Некоторые авторы предлагают различать начало острой инсомнии и серию транзиторных нарушений сна по примеру определения большого депрессивного расстройства, в котором заключение о транзиторном характере эпизодов делается, если интервал между ними составляет 2 мес. [4].

**Эпидемиология**

Одномоментная распространенность острой инсомнии в Великобритании и США составляет 8–9,5 % [5]. В рамках продольного исследования годовой заболеваемости этот показатель составил 31,2–36,6 %, из которых в 16,3–18,9 % случаев эпизод инсомнии развился впервые в жизни (различия значений обусловлены критериями постановки диагноза). Статистика канадского исследования, в котором первоначально хорошо спящие испытуемые наблюдались 3 года, подтверждает эти результа-

Таблица 1. Сравнение критериев постановки диагноза инсомнии в различных международных классификациях

Классификация	Проблемы засыпания, поддержания сна, ночных пробуждений или невосстанавливающий сон, несмотря на адекватные условия и достаточное время для сна	Дневные симптомы, связанные с нарушениями сна	Частота нарушений сна	Продолжительность жалоб
МКБ10 Неорганическая инсомния (F51.0)	+	+	>3 ночей в неделю	>1 мес.
МКРС3	+	+	>3 ночей в неделю	<3 мес. – острая >3 мес. – хроническая
DSM5 Инсомническое расстройство (код МКБ – G47.00)	+	+	>3 ночей в неделю	>1 мес. – эпизодическая * >3 мес. – хроническая

\*Инсомния меньшей продолжительности, удовлетворяющая остальным критериям, кодируется как другое уточненное расстройство сна.

ты: переход от нормального сна к субсиндромной инсомнии (удовлетворяющей всем критериям инсомнии, кроме продолжительности) произошел у 30,7 % больных, из них у 28,8 % это произошло впервые в жизни. При этом синдром инсомнии, определяемый по критериям МКБ-10 и DSM-IV-TR, был поставлен 7,4 % исследуемых, из которых в 3,9 % случаев – впервые. Субсиндромная инсомния в этом исследовании определялась как любые ночные симптомы, присутствующие чаще 3 раз в неделю [6]. Эти данные свидетельствуют о том, что у большей части пациентов с острой инсомнией наступает ремиссия. Перспективы развития нарушений сна показаны в 3-летнем продольном исследовании пациентов с симптомами инсомнии: испытываемые без полной клинической картины инсомнии в начале исследования имели в три раза больше шансов уйти в ремиссию, чем иметь ухудшение состояния, хотя и самой частой траекторией развития в этой группе было персистирование симптомов [7].

### Патогенез острой инсомнии в рамках существующих моделей инсомнии

Многие из существующих моделей инсомнии вообще не рассматривают то, как она начинается. Те модели, которые описывают патогенез острой инсомнии, сходятся в том, что она запускается в результате одномоментного или накопительного воздействия некоего триггера или группы триггеров. Триггером чаще всего является стресс, хотя и ежедневное нарушение режима сна и правил гигиены сна может дать накопительный эффект и привести к инсомнии. Нарушения сна коррелируют со значимыми стрессовыми событиями у людей, потерявших близкого человека [8], переживших катастрофы [9] и другие стрессовые явления. Существует большое количество описаний нарушений сна, связанных с развитием органического заболевания, в частности онкологического [10]. В то же

время для некоторых людей значимым воздействием может стать конфликт на работе или с близкими людьми, смена места жительства и часового пояса. Позитивный стресс также может стоять у истоков инсомнии [11].

Самая популярная модель развития бессонницы – модель «трех П», описанная в 1987 г. А. Spielman et al., тоже рассматривает острую инсомнию как вариант реакции на стресс [12]. Эта реакция заключается в активации сердечно-сосудистой, гормональной и нервной систем, которые готовят организм к физическому ответу на опасность: борьбе или бегству. У первобытных людей исчезновение сонливости при приближении опасности имело важное адаптивное значение. Императивное засыпание могло привести к гибели человека и его семьи. Так, А. Spielman et al. писали: «Не имеет значения, насколько важен сон для человека, он будет подавляться, если в пещеру входит лев» [13]. Стрессы, вызывающие нарушения сна в современное время, не требуют бодрствования. Как правило, это более растянутые во времени ситуации, однако реакция организма остается такой же, как и в доисторические времена, что позволяет считать ее отклонением от нормы.

Еще больший риск начала инсомнии существует при воздействии сразу нескольких последовательных или одномоментных стрессовых факторов.

Следует понимать, что нет такого универсального стрессового фактора, который вызовет бессонницу у всякого человека, пережившего его. В то же время при определенной чувствительности бессонница может быть вызвана самым на первый взгляд незначительным воздействием, если у человека к нему повышена чувствительность. Чувствительность к тому или иному стрессу определяется сложной индивидуальной системой убеждений и образа мышления.

Нарушения сна при стрессе могут быть обусловлены не только физиологической активацией ор-

ганизма, но и т.н. вторгающимися (интрузивными) мыслями [14]. Это нежелательные, неприятные идеи, которые непроизвольно возникают в мысленном диалоге чаще, чем того хотелось бы. В случае с острой бессонницей они могут быть связаны с характером стрессового фактора, например, утратой близкого человека, болезнью самого пациента или члена семьи [15–17].

В ответ на эти неприятные мысли начинается непроизвольная работа мышления, направленная на устранение вызванного ими дискомфорта. Иногда эта работа выливается в поиск решения проблемы. Иногда мысленный диалог направлен на поиск виновных, обдумывание всех возможных неблагоприятных исходов и стратегии действий при них – тогда он становится менее продуктивным, т.к. проблема не решается, а эмоциональный дискомфорт персистирует. Переживание этих неприятных эмоций в постели создает предпосылки к нарушению ассоциации между постелью и спокойным расслабленным состоянием, подготавливающим организм ко сну.

В 2004 г. была разработана и апробирована шкала самооценки индивидуальной уязвимости сна перед стрессовыми факторами, состоящая из вопросов о том, насколько вероятны нарушения сна в различных ситуациях, – The Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST) [18]. Продольное исследование с использованием этого опросника показало, что высокий показатель по этой шкале был предиктором риска развития инсомнии в течение 2 лет [19]. Также эти показатели положительно коррелируют с дисфункциональными копинг-стратегиями, высокой эмоциональной и когнитивной возбудимостью и нейротизмом (неумением регулировать негативные эмоции) [20].

### Патогенез трансформации острой инсомнии в хроническую

Существует гипотеза о том, что некоторые стратегии совладания со стрессом (копинг-стратегии)

приводят к поддержанию психосоматических последствий стресса уже после того, как сам стресс становится истощающим. Когда провоцирующий фактор вызывает острую бессонницу, она сама по себе превращается в стресс, т.к. пациент зачастую не знает причины ее возникновения и как ее контролировать. Исследование стратегий совладания (копинг-стратегии) может пролить свет на то, каким образом острая бессонница, будучи стрессовым событием, переходит в хроническую. Сравнение когнитивных паттернов пациентов с острой и хронической бессонницей в поперечном исследовании показало, что первые были более склонными выбирать копинг-стратегию самообвинения [21]. Выбирая эту стратегию, пациенты возлагают на себя ответственность за все, происходящее с ними, не делая различий между тем, что они могут и не могут контролировать. Несмотря на то что такой паттерн мышления свидетельствует о высоком уровне ответственности, зачастую эта стратегия является самой неэффективной, поскольку она приводит к повторяющемуся прокручиванию мыслей, не приводящему к решению проблемы.

Пациенты, использующие стратегию отвлечения внимания, признают существование проблемы, однако пытаются переключить внимание от нее. Недостаточность этого механизма совладания со стрессом была предиктором жалоб при хроническом течении [21]. Полученные данные позволяют предположить, что такая недостаточность может быть причиной хронизации инсомнии. Ее ожидаемым последствием может стать катастрофизация бессонницы – когнитивная ошибка, при которой пациенты, излишне концентрируя свое внимание на бессоннице, начинают видеть в ней причину всех своих неудач: на работе, в общении с близкими, в быту. Это же может стать причиной того, что пациент организует свой распорядок дня в зависимости от качества сна предыдущей ночью. Чаще всего это

проявляется «экономией энергии»: отменой запланированных встреч и дел, пропуском тренировки, отказом от общения с близкими. Вследствие такого поведения растет неудовлетворенность собой, тревога за будущее, страх бессонной ночи.

В связи с этим одной из тактик когнитивной работы в рамках когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И) является снижение значимости инсомнии (декатастрофизация), в частности, поддержание обычного распорядка дня и выполнение всех запланированных дел вне зависимости от сна предыдущей ночью. Это является своеобразным переключением внимания с проблемы бессонницы на другие дела.

В другом исследовании сравнивались когнитивные показатели пациентов с острой и хронической инсомнией, дебютировавшей после унифицированного стрессового фактора – диагноза онкологического заболевания. Результаты тестов на отклонение внимания позволяют предположить, что переход острой инсомнии в хроническую связан с дефицитом этой стратегии, т.е. пациенты начинают постоянно думать и беспокоиться о своих проблемах со сном и не могут переключить внимание на другие аспекты жизни [22].

Данные вышеприведенных исследований являются иллюстрацией того, как неадекватные стратегии совладания становятся причиной хронизации инсомнии.

Модель контроля стимуляции R. Bootzin (1972), когнитивная модель А. Harvey (2002) и микроаналитическая теория С. Morin et al. (1993) не рассматривают причины острой инсомнии, а описывают механизм того, как неправильные поведенческие, когнитивные и эмоциональные реакции пациента с инсомнией сами начинают приводить к нарушениям сна, т.е. реализуют переход от острой инсомнии к хронической [23, 24]. Однако факторы, которые ведут к такой хронизации инсомнии, могут существовать до ее дебюта в качестве предрасполагающих.

В нейрокогнитивной модели инсомнии устойчивая центральная гиперактивация напрямую или опосредованно усиливает действие поддерживающих факторов хронической инсомнии. Феноменами центральной гиперактивации могут быть обостренное восприятие различных стимулов органами чувств и обработка этой информации, усиленная работа кратковременной и долговременной памяти в течение сна, когда в норме все эти функции отключаются [25]. Рассматривая острую инсомнию в рамках нейрокогнитивной модели, можно предположить, что гиперактивация начинается после воздействия триггера (восприятие сигналов опасности необходимо для выживания организма в состоянии стресса), после чего происходит ее хронизация.

Неправильные привычки (нарушение гигиены сна), такие как длительное пребывание в постели, дневной сон, привычки смотреть телевизор, работать в постели, могут и предрасполагать к развитию острой инсомнии, и делать нарушения сна более устойчивыми. Если соблюдение правильных привычек сна снижает риск инсомнии, то периодические нарушения режима становятся дополнительным стрессом, который в совокупности с другими стрессовыми факторами может стать причиной острой инсомнии. В дальнейшем дестабилизирующее влияние неправильной гигиены сна способствует хронизации инсомнии.

Такие характеристики личности, как перфекционизм, амбициозность, нейротизм, низкий уровень экстраверсии, восприимчивость к гипнозу, а также склонность к тревоге и депрессии, тоже могут быть предрасполагающими, вызывая преувеличенную реакцию на воздействующий стресс, и участвовать в хронизации, приводя к беспокойству о последствиях бессонницы, страху постели, самообвиняющим мыслям [4, 26].

Дисфункциональные убеждения в отношении сна формируются на основе неправильной

информации о сне и бессонницы, полученной от знакомых или из других непрофессиональных источников. Например, нереалистичные ожидания от сна (я должен спать не меньше 8 ч, чтобы быть здоровым) снижают толерантность к эпизодическим нарушениям сна. Это приводит к тому, что пациент фокусирует свое внимание на сне, теряя автоматичность засыпания. Основываясь на дисфункциональных убеждениях, пациент строит свое поведение определенным образом: старается меньше нагружать себя в течение дня, чтобы не допустить перевозбуждения, или изо всех сил старается заснуть, перевозбуждая, таким образом, нервную систему.

Таким образом, большинство моделей развития хронической инсомнии представляют собой прямую траекторию от нормального сна к дебюту острой бессонницы, затем ко множественным эпизодам острой бессонницы, перетекающим в хроническую бессонницу. В период между нормальным сном и хронической бессонницей происходит формирование цикла, поддерживающего нарушения сна за счет комбинации неправильного поведения, дисфункциональных убеждений, тревоги и самообвинения.

В качестве примера рассмотрим ситуацию, обусловленную производственным стрессом, вызывающим реакцию организма в виде бессонницы:

- недостаточный сон приводит к ухудшению самочувствия, мотивации, настроения днем, что, в свою очередь, снижает продуктивность деятельности;
- пациент начинает отказываться от запланированных встреч и дел и в то же время беспокоиться о том, как снижение продуктивности скажется на его результатах, отношениях с коллегами и начальством, опасается увольнения, снижения зарплаты;
- причиной возможных последствий такого поведения он считает бессонницу, таким образом, страх перед уси-

нием конфликтов на работе трансформируется в страх перед очередной бессонной ночью;

- перед новым укладыванием спать пациент испытывает стресс, связанный со страхом бессонной ночи, которая может в перспективе повредить его карьере.

Исследование содержания мыслей пациентов с хронической проблемой длительного засыпания показало, что наиболее сильными предикторами удлинения времени засыпания оказались мысли о бессоннице и ожидаемых последствиях ее на следующий день, наряду с мыслями о текущих проблемах и их решении, обдумыванием событий прошедшего дня и планированием [27].

В другом исследовании у 33 пациентов с острой инсомнией были описаны объективные характеристики сна и трансформации острой бессонницы в хроническую. Ими оказались более короткая латентность первого эпизода фазы быстрого сна и снижение доли 3-й стадии медленного сна [28].

Причины острой инсомнии и ее хронизации, которые фигурируют в теоретических моделях инсомнии и отчетах исследований, суммированы в табл. 2.

Таким образом, острые нарушения сна в большинстве своем могут быть неадаптивной и неспецифической реакцией организма на стресс, которая вскоре разрешается без лечения. Остальные случаи острой инсомнии могут быть началом хронической инсомнии, имеющей свои особенности когнитивной деятельности. Также можно предположить, что продолжительность этих двух подтипов острой инсомнии может варьировать. В зависимости от индивидуальных адаптационных возможностей реакция адаптации может продолжаться несколько недель, что усложняет дифференциацию между этими двумя подтипами только лишь по временному признаку.

### Лечение

Отсутствие понимания механизмов развития инсомнии в

острой стадии создает неопределенность, сможет ли организм адаптироваться к стрессу самостоятельно, или инсомния трансформируется в хроническую. В связи с этим в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению инсомнии утверждается, что ее острая форма не требует лечения во всех случаях [29]. Выбор в пользу фармакотерапии рекомендуется делать только при неэффективности или недоступности нелекарственных методов.

Модели развития инсомнии как ответа на стресс позволяют предполагать, что потенциал фармакотерапии наиболее высок в острой фазе, до того, как начинают работать когнитивные ошибки и неправильные привычки, которые превращают инсомнию в хроническую. Таким образом, снотворные препараты могут быть наиболее эффективны в остром периоде инсомнии, снижая амплитуду реакции организма на стресс. Однако, если принять во внимание то, что предпосылки к хронизации нарушений сна за счет неадекватных копинг-стратегий, дисфункциональных убеждений и неправильного поведения существуют еще до дебюта инсомнии, это открывает простор и для применения когнитивно-поведенческой терапии инсомнии в первые три месяца возникновения этого расстройства. В связи с этим существует необходимость в проведении исследований эффективности КПТ-И при острой инсомнии. В одном из таких исследований была подтверждена эффективность однократной сессии КПТ-И при острой инсомнии в сравнении с результатами пациентов из листа ожидания. Ограничением этого исследования было то, что прием лекарств был критерием исключения [30].

Подтвержденной эффективностью в отношении инсомнии обладают следующие группы препаратов, зарегистрированных в России: агонисты бензодиазепиновых рецепторов (типичные и атипичные, т.н. Z-препараты), антигистаминные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина, ати-

Таблица 2. Факторы, способствующие возникновению и хронизации острой инсомнии

Способствующие факторы	Острая инсомния	Хроническая инсомния
Стресс* или серия стрессов разной силы и модальности (например, заболевание, потеря близкого человека, конфликт на работе, предстоящее публичное выступление)	+	
Врожденная гиперактивация центральной нервной системы	+	+
Особенности личности: перфекционизм; нейротизм; низкий уровень экстраверсии; склонность к тревожным и депрессивным реакциям	+	+
Неадекватные стратегии совладания со стрессом	+	+
Нарушение гигиены сна: нерегулярный режим сна; посторонняя деятельность в постели	+	+
Дисфункциональные убеждения в отношении сна: нереалистичные ожидания от сна; катастрофизация бессонницы		+
Поведение, обусловленное дисфункциональными убеждениями: экономия энергии; повышенное внимание к процессу засыпания		+

\*Под обиходным понятием «стресс» подразумевается, конечно, состояние «дистресса» согласно Г. Селье.

пичные нейролептики, антиконвульсанты, мелатонин с замедленным высвобождением [31].

Чаще всего в качестве лекарственного средства назначают агонисты ГАМК-рецепторов, усиливающие тормозные влияния в головном мозге. Препараты этой группы имеют высокую вариабельность в продолжительности действия. Так, некоторые Z-препараты (золпидем, залеплон) применяются при изолированных нарушениях сна, т.к. их короткий период полужизни обеспечивает практически полное выведение препаратов из организма к утру. Более длительное ГАМК-эргическое действие бензодиазепиновых препаратов (нитразепам, лоразепам, оксазепам, диазепам, клоназепам, феназепам) обеспечивает их анксиолитический эффект в течение дня, что может быть применимо при сопутствующем инсомнии тревожном расстройстве, но также повышает и риск развития нежелательных побочных эффектов: дневной сонливости, трудностей концентрации внимания и нарушений памяти, падений у пожилых людей, привыкания и рикошетной инсомнии [29, 32].

Антигистаминные препараты (доксиламин, дифенгидрамин) ослабляют активирующие воздействия в головном мозге за счет блокады центральных гистаминовых рецепторов первого типа (H1). Одним из эффективных

антигистаминных препаратов, используемых при острой инсомнии, является доксиламин. В препарате Валокордин-Доксиламин (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) доксиламин содержится в спиртовом растворе и принимается по 22–44 капли вместе с водой перед сном при периодических нарушениях сна у взрослых.

ГАМК-эргические снотворные препараты могут назначаться и при хронической инсомнии. При этом необходимо следить за соблюдением дозировки и предупреждать развитие привыкания и увеличение количества принимаемых таблеток за счет своевременной замены на препарат другой группы или проведения «лекарственных каникул». Возможен подход, при котором снотворные короткого действия принимаются прерывистыми курсами 2–4 раза в неделю в течение длительного времени, для того чтобы предупредить привыкание к препарату, что отражено в европейских рекомендациях [29].

В ряде случаев хронической инсомнии можно сделать выбор в пользу антидепрессантов (тразодон, доксепин) и нейролептиков (кветиапин), которые имеют меньший риск развития привыкания, хотя исследований их эффективности при инсомнии пока недостаточно [31, 33].

Препараты мелатонина с пролонгированным высвобождением

могут приниматься при хронической инсомнии в течение продолжительного времени, особенно у пожилых [33].

Ограничением лекарственной терапии инсомнии в целом является риск привыкания и злоупотребления препаратами, рикошетная инсомния, развивающаяся после отмены некоторых средств и отсутствие долговременного эффекта. КПТ-И лишена всех перечисленных недостатков, однако имеет свои собственные, а именно длительность лечения и нехватка подготовленных специалистов.

КПТ-И основана на устранении факторов, обеспечивающих переход острой инсомнии в хроническую и поддерживающих нарушения сна в хронической фазе. Поэтому применяемые в рамках этого подхода методики направлены на работу с факторами, играющими ключевую роль в патогенезе инсомнии. Когнитивная часть КПТ-И помогает пациентам понять причину инсомнии, найти более адекватные копинг-стратегии, работает с вторгающимися мыслями, снижает катастрофизацию инсомнии. Поведенческие методы помогают пациенту выстроить режим сна, исключив постороннюю деятельность в постели, наладив правила гигиены сна и активность в течение дня. Релаксационные подходы снижают гиперактивацию организма. Полный курс КПТ-И нередко не толь-



ко помогает справиться с текущим эпизодом инсомнии, но и дает пациенту в руки инструменты, с помощью которых он впоследствии сможет предупреждать повторные нарушения сна.

Даже в период активного лечения ни лекарственная терапия, ни КПТ-И не гарантируют полного эффекта, поскольку у 30–40 % больных симптомы инсомнии сохраняются. Перспективным в этом случае представляется комбинация лекарственной терапии с КПТ-И в начале курса с последующей отменой препаратов – этот подход демонстрирует наилучший эффект при сравнении разных модальностей терапии и их сочетаний [34].

В свете описанных теорий хронизации инсомнии и возможной гетерогенности форм острой инсомнии представляется резонным утверж-

дение, что пациенты с высокими компенсаторными возможностями и без риска хронизации нуждаются лишь в коротком курсе снотворных препаратов или же не нуждаются в терапии вообще. Пациентам, имеющим риск хронизации инсомнии, показано назначение КПТ-И вместе со снотворными (табл. 2).

### Заключение

Диагностика факторов, определяющих сценарий, по которому будет развиваться острая инсомния, позволит проводить профилактику хронизации этого расстройства, не дожидаясь срока в 1 или 3 мес. Такой персонализированный лечебный подход позволит снизить распространенность и экономическое бремя инсомнии. Неопределенным остается место рецидивирующей острой бессонницы в этой системе

и то, является ли первый эпизод острой инсомнии, который разрешился самостоятельно, предиктором такой же или более продолжительной реакции организма на другие стрессы.

Дальнейшее изучение предикторов хронизации бессонницы требует проведения исследований, отвечающих на вопросы о том, есть ли отличия между триггерами, которые вызывают бессонницу, трансформирующуюся в хроническую, и триггерами острой бессонницы, которая разрешается самостоятельно. Помимо этого, существует необходимость в продольных исследованиях заболеваемости острой инсомнией и исследованиях эффективности различных методов лечения, назначаемых в первые недели появления нарушений сна.

### Список литературы:

1. The international classification of sleep disorders, revised. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. The ICD10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993. 263 p. Available at: <https://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 991 p. Available at: [https://www.appi.org/diagnostic\\_and\\_statistical\\_manual\\_of\\_mental\\_disorders\\_dsm-5\\_fifth\\_edition](https://www.appi.org/diagnostic_and_statistical_manual_of_mental_disorders_dsm-5_fifth_edition).
4. Ellis J.G., Gehrman P., Espie C.A., Riemann D., Perlis M.L. Acute insomnia: current conceptualizations and future directions. *Sleep Med Rev.* 2012;16(1):5–14. doi: 10.1016/j.smrv.2011.02.002.
5. Ellis J.G., Perlis M.L., Neale L.F., Espie C.A., Bastien C.H. The natural history of insomnia: Focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res.* 2012;46(10):1278–1285. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.07.001.
6. Leblanc M., Mérette C., Savard J., Ivers H., Baillargeon L., Morin C.M. Incidence and Risk Factors of Insomnia in a Population-Based Sample. *Sleep.* 2009;32(8):1027–1037. doi: 10.1093/sleep/32.8.1027.
7. Morin C.M., Bélanger L., LeBlanc M., Ivers H., Savard J., Espie C.A. et al. The Natural History of Insomnia. *Arch Intern Med.* 2015;169(5):447–453. doi: 10.1001/archinternmed.2008.610.
8. Hardison L., Gaines H., Neimeyer R.A., Lichstein K. Insomnia and complicated grief symptoms in bereaved college students. *Behav Sleep Med.* 2005;3(2):99–111. doi: 10.1207/s15402010bsm0302\_4.
9. Davidson L., Fleming R., Baum A. Chronic stress, catecholamines, and sleep disturbance at three mile island. *J Hum Stress.* 1987;13(2):75–83. doi: 10.1080/0097840X.1987.9936798.
10. Fiorentino L., Ancoli-Israel S. Sleep dysfunction in patients with cancer. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9(5):337–346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951736/>.
11. Hobfoll S.E. The ecology of stress. Washington, DC: Hemisphere; 1988. 360 p. doi: 10.1002/smi.2460050415.
12. Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 1987;10(4):541–553. doi: 10.1016/s0193-953x(18)30532-x.
13. Spielman A.J., Glovinsky P.B. Introduction. The Varied Nature of Insomnia. In: Hauri P.J. (ed.). Case studies in insomnia. New York: Plenum Press; 1991. 254 p.
14. Baker L.D., Baldwin D.S., Garner M. Daytime intrusive thoughts and subjective insomnia symptoms. *Psychiatry Res.* 2015;229(3):1038–1042. doi: 10.1016/j.psychres.2015.02.022.
15. Hall M., Baum A. Intrusive thoughts as determinants of distress in parents of children with cancer. *J Appl Soc Psychol.* 1995;25(14):1215–1230. doi: 10.1111/j.1559-1816.1995.tb02615.x.
16. Hall M., Buysse M.A., Dew M.A., Prigerson H.G., Kupfer D.J., Reynolds C.F. 3rd. Intrusive thoughts and avoidance behaviors are associated with sleep disturbances in bereavement-related depression. *Depress Anxiety.* 1997;6(3):106–112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9442984/>.
17. Reynolds C.F. 3rd, Hoch C.C., Buysse D.J., Houck P.R., Schlernitzauer M., Pasternak R.E. et al. Sleep after spousal bereavement: a study of recovery from stress. *Biol Psychiatry.* 1993;34(11):791–797. doi: 10.1016/0006-3223(93)90068-o.
18. Drake C., Richardson G., Roehrs T., Scofield H., Roth T. Vulnerability to Stress-related Sleep Disturbance and Hyperarousal. *Sleep.* 2004;27(2):285–291. doi: 10.1093/sleep/27.2.285.

19. Drake C.L., Pillai V., Roth T. Stress and Sleep Reactivity : A Prospective Investigation of the Stress-Diathesis Model of Insomnia. *Sleep*. 2014;37(8):1295–1304. doi: 10.5665/sleep.3916.
20. Fernández-Mendoza J., Vela-Bueno A., Vgontzas A.N., Ramos-Platón M.J., Olavarrieta-Bernardino S., Bixler E.O., De la Cruz-Troca J.J. Cognitive- emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. *Psychosom Med*. 2010;72(4):397–403. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d75319.
21. Ellis J., Croy M. An examination of thought control strategies employed by acute and chronic insomniacs. *Sleep Med*. 2002;3(5):393–400. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00039-4.
22. Taylor L.M., Espie C.A., White C.A. Attentional Bias in People With Acute Versus Persistent Insomnia Secondary to Cancer. *Behav Sleep Med*. 2003;1(4):200–212. doi: 10.1207/S15402010BSM0104\_3.
23. Bootzin R.R. Stimulus control treatment for insomnia. In: *Proceedings, 80th Annual Convention APA*. 1972.
24. Morin C.M. *Insomnia: psychological assessment and management*. New York: Guilford Press; 1993. 238 p. doi: 10.1002/smi.2460100113.
25. Shimodera S., Watanabe N., Furukawa T.A., Katsuki F., Sasaki M., Perlis M. Change in quality of life after brief behavioral therapy for insomnia in concurrent depression: analysis of the effects of a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):433–439. doi: 10.5664/jcsm.3624.
26. Jansson-Flojmark M., Linton S.J. The role of anxiety and depression in the development of insomnia: Cross-sectional and prospective analyses. *Psychol Heal*. 2006;21(3):383–397. doi: 10.1080/14768320500129015.
27. Wicklow A., Espie C.A. Intrusive thoughts and their relationship to actigraphic measurement of sleep: towards a cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther*. 2000;38(7):679–693. doi: 10.1016/s0005-7967(99)00136-9.
28. Ellis J.G., Perlis M.L., Bastien C.H., Gardani M., Espie C.A. The Natural History of Insomnia: Acute Insomnia and First-onset Depression. *Sleep*. 2014;37(1):97–106. doi: 10.5665/sleep.3316.
29. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Grossej L.D., Ellis J.G., Espie C.A. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. doi: 10.1111/jsr.12594.
30. Ellis J.G., Cushing T., Germain A. Treating Acute Insomnia: A Randomized Controlled Trial of a “Single-Shot” of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep*. 2015;38(6):971–978. doi: 10.5665/sleep.4752.
31. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. 2016;(2):41–51. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt\\_klinicheskikh\\_rekomendatsiy\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_khronicheskoy\\_insomnii\\_u\\_vzroslykh](https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_lecheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh). Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M., Verbitskiy E.V., Zaharov A.V., Kelmanson I.A. et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurologiya i revmatologiya = Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology* 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt\\_klinicheskikh\\_rekomendatsiy\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_khronicheskoy\\_insomnii\\_u\\_vzroslykh](https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_lecheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh).
32. Varkevisser M., Kerkhof G.A. Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study. *J Sleep Res*. 2005;14(1):49–59. doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00414.x.
33. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C., Argyropoulos S.V., Baldwin D.S., Bateson A.N. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010;24(11):1577–1600. doi: 10.1177/0269881110379307.
34. Morin C.M., Vallières A., Ivers H., Savard J., Merette C., Bastien C., Billargeon L. Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication, for Persistent Insomnia. *JAMA*. 2009;301(19):2005–2015. doi: 10.1001/jama.2009.682.

#### Информация об авторах:

*Пчелина Полина Валерьевна*, к.м.н., врач-невролог, отделение медицины сна, Университетская клиническая больница № 3, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; e-mail: polbox@mail.ru  
*Полуэктов Михаил Гурьевич*, к.м.н., доцент, заведующий отделением медицины сна, Университетская клиническая больница № 3, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; e-mail: polouekt@mail.ru

#### Information about the authors:

*Polina V. Pchelina*, Cand. Of Sci. (Med.), Neurologist, Sleep medicine department, University Hospital № 3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: polbox@mail.ru  
*Mikhail G. Poluektov*, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Sleep medicine department, University hospital № 3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: polouekt@mail.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2020;(19):70–77

# Периферическая нейропатическая боль в повседневной клинической практике: эффективность и безопасность прегабалина

Одним из наиболее частых поводов для обращения к неврологу, особенно в амбулаторных условиях, является возникновение боли. Боль может быть ноцицептивной, возникающей в ответ на воздействие потенциально повреждающего фактора (механического, термического и т.д.), и нейропатической, обусловленной органическим поражением периферической или центральной нервной системы и появляющейся без раздражения рецепторного аппарата [1].

Нейропатические болевые синдромы наблюдаются при поражении нервной системы на различных уровнях: при вовлечении в патологический процесс периферических нервов, корешков и сплетений, спинного (задний рог, задние столбы) и головного (ствол, таламус, большие полушария) мозга [2–4]. Наиболее частыми причинами нейропатических болевых синдромов являются диабетическая, алкогольная моно- и полинейропатия, постгерпетическая невралгия, поражение периферической нервной системы при СПИДе.

Вариантом нейропатического болевого синдрома является комплексный регионарный болевой синдром (рефлекторная симпатическая дистрофия), клинически проявляющийся локальными болями с отеком и трофическими расстройствами. Выраженный болевой синдром может наблюдаться при поражении спинальных структур у больных с рассеянным склерозом, сирингомиелией, первичными или метастатическими опухолями, а также при вовлечении в патологический процесс задних столбов при нейросифилисе, дефиците витамина В<sub>12</sub>. Сочетание ноцицептивной и нейропатической боли возможно у больных с компрессионной радикулопатией [5].

Распространенность нейропатической боли, согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного в Европе, колеблется в диапазоне 6–7,7%: во Франции – 6,4%, в Германии – 6%, в Великобритании – 7,5% и в Испании – 7,7% [6].

## Патогенетические аспекты формирования нейропатической боли

Независимо от причины нейропатическая боль является следствием возникновения в периферической и центральной нервной системе в ответ на длительную болевую стимуляцию ряда последовательных изменений, постепенно приобретающих характер типового патологического процесса. Эти изменения состоят из следующих основных этапов [7]:

1. Усиление потока болевой импульсации с периферии вследствие повышенного высвобождения тканевых и плазменных аллогенов (гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, цитокины, брадикинин и др.) и развитие периферической сенситизации, проявляющейся первичной гипералгезией и аллодинией.
2. Возникновение антидромной стимуляции и развитие в месте поражения нейрогенного воспаления с высвобождением нейрогенных аллогенов и нейротрофических факторов (субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид, фактор роста нерва и др.), способствующих усилению периферической сенситизации и потока болевых импульсов в центральную нервную систему.
3. Активация NMDA-рецепторов нейронов задних рогов спинного мозга, повышенное высвобождение в синапсах специфических нейромедиаторов и нейромодуляторов (глутамат, ионы кальция, окись азота, субстанция Р,

нейрокинин-1, c-fos онкогенный протеин и др.), развитие центральной сенситизации с последующим истощением и гибелью нейронов, развитие зон вторичной гипералгезии.

4. Ослабление и дезинтеграция естественной антиноцицептивной системы, развитие опиадной толерантности.
5. Образование в дорсальных рогах спинного мозга и других отделах центральной нервной системы агрегатов гиперактивных нейронов с ослабленным тормозным контролем.
6. Формирование патологической алгической системы, включающей различные уровни центральной нервной системы и определяющей течение и характер всех компонентов патологической боли: болевой перцепции, страдания и болевого поведения.

Таким образом, нейропатическая боль сопровождается инициацией сложного каскада структурных и функциональных изменений в нервной системе [8]. Вследствие реорганизации ее разных отделов, с одной стороны, формируются устойчивые связи между нейронами, генерирующими патологическую импульсацию, с другой – подавление активности собственных противоболевых структур [9].

## Клинические особенности периферической нейропатической боли

Клинически нейропатическая боль характеризуется комплексом специфических чувствительных рас-

стройств, которые можно разделить на 2 группы:

- к 1-й относятся позитивные симптомы – спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии, парестезии;
- ко 2-й – негативные симптомы – гипестезия, гипалгезия.

Аллодиния – это ощущение боли при воздействии неболевым стимулом, возникающее даже при небольшом прикосновении или дуновении ветра. Различают температурную (действие температурного стимула) и механическую (действие механического стимула) аллодинию. В свою очередь, механическая аллодиния подразделяется на статическую, которая появляется при надавливании на фиксированную точку кожного покрова, и динамическую, возникающую при движущихся стимулах (например, легком раздражении кожи кисточкой или пальцем).

Характерным симптомом периферической нейропатической боли является гипералгезия – появление выраженного болевого ощущения при нанесении легкого ноцицептивного раздражения. Нанесение повторных ноцицептивных стимулов, особенно высокой интенсивности, может вызвать резкое болевое ощущение, обычно плохо локализованное, боль при этом может иметь жгучий оттенок, длительно сохраняться после прекращения раздражения (гиперпатия).

Нередко аллодиния и гипералгезия сочетаются со снижением чувствительности в пораженной области (болевая анестезия). При этом часто выявляются вегетативные нарушения в соответствующей области: изменение окраски кожных покровов (гиперемия или цианоз), нарушение трофики ткани, потоотделение, отечность. Как правило, у таких больных нарушается сон, появляются депрессивные и тревожные нарушения.

По данным National Center for Health Statistics (США), самыми распространенными нейропатическими болями являются хронические боли в спине. Нейропатический компонент боли выявляется у 10–19% пациентов с данной патологией

[10–12]. Для пациентов с радикулопатиями характерно возникновение стреляющей жгучей боли, иррадиирующей в зону иннервации того или иного спинномозгового корешка или нерва и сопровождающейся объективно выявляемым изменением чувствительности. Наиболее часто причиной появления нейропатического компонента при боли в спине являются дискорадикулярный конфликт, стеноз позвоночного канала и спондилез. Радикулярный болевой синдром имеет отличительные особенности: боль возникает не вследствие раздражения соответствующих рецепторов, а обусловлена компрессией нервного корешка, в котором со временем происходят структурные изменения. Именно этим фактом объясняется иррадиация болевых ощущений и их простреливающий характер, а также низкая эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [2, 9, 13]. Известно, что интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или выраженностью компрессии корешка. Как правило, такие боли, кроме иррадиации в конечности, сопровождаются другими симптомами поражения корешков – снижением поверхностной и глубокой чувствительности, двигательными нарушениями. Присутствие нейропатического компонента боли значительно усугубляет течение болевого синдрома в спине, способствует его хронизации и быстрой дезадаптации больных, нарушает качество жизни, повышает расходы на лечение [14–16], способствует развитию инсомнии, тревоги, депрессии [17–19].

Вторая по частоте причина нейропатической боли – болевая форма диабетической полинейропатии. Установлено, что до 30% пациентов с сахарным диабетом, находящихся на стационарном лечении, и около 25% пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях, имеют разную степень выраженности дистальную симметричную сенсомоторную диабетическую полинейропатию [20]. Она проявляется онемением, потерей чувствительности, болевы-

ми ощущениями, чувством покалывания в ногах в течение как минимум 3 месяцев.

В ряде случаев имеет место сочетание ноцицептивной и нейропатической боли (например, при поражении суставных и периартикулярных тканей, компрессионной радикулопатии и спондилогенной дорсопатии). При этом традиционная противоболевая терапия оказывает ощутимый эффект, хотя и не устраняет нейропатический компонент боли. Важно, что существование длительно персистирующего болевого синдрома ведет к значительной перестройке нервной системы на уровне заднего рога спинного мозга, стволовых и таламических структур, что также требует специфических подходов к терапии. Поэтому своевременное выявление нейропатической боли чрезвычайно важно для назначения адекватной терапии.

### Фармакотерапия нейропатической боли

Для лечения нейропатической боли применяются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики. Введение местных анестетиков приводит к уменьшению нейропатической боли, особенно в тех случаях, когда ее развитие обусловлено патологическими изменениями периферических нервов и спинальных корешков. Из антидепрессантов назначают трициклические антидепрессанты (ТЦА), основным механизмом действия которых является блокада обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет влияния на натриевые и кальциевые каналы, что приводит к повышению активности центральных антиноцицептивных структур. Однако их применение ограничивается многочисленными, иногда тяжелыми побочными эффектами – ортостатической гипотонией, задержкой мочи, запорами, тахикардией, «сухим синдромом», особенно у пожилых пациентов. Кроме того, известно, что длительное применение ТЦА в 2,2 раза увеличивает риск развития инфаркта миокарда, а также имеет противопоказания при глаукоме и

аденоме предстательной железы [21]. Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) имеют меньше побочных эффектов, но их эффективность в купировании нейропатических болей существенно уступает ТЦА [21].

Патогенетически обоснованным является применение антиконвульсантов-габапентиноидов (габапентина и прегабалина) [2]. Именно они, как свидетельствуют результаты систематических обзоров, обладают наиболее благоприятным соотношением эффективность/переносимость, что делает их в настоящее время препаратами первого выбора для лечения боли с нейропатическим компонентом [22]. Это получило отражение в различных международных рекомендациях по ведению пациентов [23, 24], страдающих нейропатической болью. Международная ассоциация по изучению боли (IASP, 2010), Европейская федерация неврологических обществ (EFNS, 2010), рекомендации экспертов Средневосточного региона (MER, 2010), экспертов франкоговорящих стран Магриба (FAR, 2011), Канадского общества боли (CPS, 2007), экспертов Французского общества по изучению боли (French, 2010) и Датского центра проблем боли (Danish, 2010), Национальный институт повышения квалификации врачей Великобритании (NICE, 2013) рекомендуют для лечения нейропатической боли прегабалин и габапентин.

Прегабалин – современный антиконвульсант, зарекомендовавший себя как эффективный препарат для лечения любой нейропатической боли, фибромиалгии, тревоги и судорожного синдрома. Он является аналогом  $\gamma$ -аминомасляной кислоты с высокой селективностью в отношении  $\alpha$ -2-дельта-субъединицы потенциалзависимого кальциевого канала нейрона. Селективно связываясь с 2-субъединицей кальциевых каналов, он тормозит высвобождение возбуждающих нейромедиаторов и тем самым блокирует передачу болевых импульсов на уровне задних рогов и на более высоких уровнях ЦНС. Поэтому применение прега-

балина может препятствовать развитию центральной сенситизации и формированию «болевого памяти», которые поддерживают болевой синдром, и тем самым способствует его регрессу [25].

В большинстве исследований, посвященных изучению противо-болевых эффектов прегабалина, отмечается, что применение препарата сопровождается не только купированием болевого синдрома, но и нормализацией ночного сна, а также улучшением показателей, характеризующих качество жизни [27]. Указанный эффект наблюдается при назначении препарата в разных дозировках и может быть связан, по мнению авторов, как с устранением болевых ощущений, так и с положительным воздействием на эмоциональное состояние пациентов.

Прегабалин характеризуется высокой биодоступностью, составляющей не менее 90% и не зависящей от принятой дозы [10], обладает линейной фармакокинетикой при использовании в суточной дозе 150–600 мг и низкой индивидуальной вариабельностью. Прегабалин не связывается с белками плазмы, не метаболизируется в печени и не взаимодействует с цитохромом P450, большая часть препарата (до 98%) в неизменном виде выводится почками. Указанные свойства следует учитывать при его назначении больным с почечной недостаточностью, у которых доза должна быть уменьшена; ориентиром при выборе дозы препарата может служить клиренс креатинина. Также следует отметить, что прегабалин не имеет известных лекарственных взаимодействий, что позволяет назначать его в сочетании с другими препаратами.

По мнению большинства исследователей, даже в максимальной дозировке препарат отличается хорошей переносимостью. Его применение сопровождается незначительными побочными эффектами, большинство из которых имеет легкую и умеренную выраженность и не требует прекращения приема препарата. Прегабалин позволяет быстро и эффективно купировать нейропатический болевой синдром у разно-

го контингента больных. Начальная доза препарата составляет 75 мг 2 раза в день, однако через 3 дня ее рекомендуют увеличивать до оптимальной терапевтической – 150 мг 2 раза в день.

### **Эффективность и безопасность прегабалина в терапии болевой диабетической полинейропатии**

Боль при диабетической нейропатии обычно описывают как покалывание, онемение или «усиливающуюся при касании». Однако иногда она может быть охарактеризована как жжение, простреливание током или колющая боль с парестезией, гиперестезией. Болевая диабетическая нейропатия поражает ступни и голени, но может также захватывать и кисти. Болезнь носит хронический, прогрессирующий характер и влияет на все сферы жизни пациента, включая сон, настроение, самооценку, работоспособность и межличностные взаимоотношения [27].

Эффективность и безопасность назначения прегабалина для лечения болевой диабетической полинейропатии была изучена в многочисленных клинических исследованиях. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном J. Rosenstock (2004), изучалась эффективность применения прегабалина у 146 пациентов с болевой диабетической полинейропатией [28]. Все пациенты были разделены на две равные группы: 1-я получала 300 мг прегабалина, 2-я – плацебо; длительность исследования составила 8 недель.

Результаты исследования продемонстрировали несомненное преимущество прегабалина. Его использование сопровождалось более выраженным по сравнению с контролем уменьшением интенсивности болевого синдрома, существенным улучшением показателей стандартного опросника качества жизни SF-36, характеризующих болевые ощущения, общее

состояние и выраженность тревоги. Улучшение состояния в виде купирования болевого синдрома и нормализации ночного сна авторы отмечали с первой недели приема препарата. Кроме того, прегабалин характеризовался хорошей переносимостью и небольшим количеством побочных эффектов, не требующих отмены препарата. Таким образом, полученные результаты позволили авторам констатировать высокую эффективность прегабалина у больных с диабетической нейропатией, которая заключалась в быстром и эффективном купировании болевого синдрома, нормализации ночного сна и настроения, повышении качества жизни.

В метаанализе R. Freeman (2008) [29] с включением 7 рандомизированных контролируемых исследований лечение прегабалином получали 1510 пациентов, страдающих болевой диабетической полинейропатией. Было установлено, что препарат в дозах 150, 300 и 600 мг/день, вводимых в 3 приема, и в дозе 600 мг/день, вводимой в 2 приема, достоверно уменьшает выраженность боли и нарушений сна, связанных с болевой диабетической нейропатией. При этом наилучшие результаты были получены при назначении препарата в дозе 600 мг/день. Медиана времени до развития устойчивого снижения боли на 1 балл после начала приема прегабалина составила 4 дня у пациентов, принимавших препарат в дозе 600 мг/день, 5 дней – в дозе 300 мг/день, 13 дней – в дозе 150 мг/день и 60 дней – для плацебо. Побочные эффекты были дозозависимы, носили легкий и умеренный характер и в основном проявлялись головокружением, сонливостью и периферическими отеками.

В метаанализ S.S. Zhang (2015) [30] было включено 9 рандомизированных контролируемых исследований и 2056 пациентов с диабетической полинейропатией. В ходе метаанализа было выяснено, что прегабалин достоверно превосходит плацебо в снижении среднего балла выраженности боли на  $\geq 50\%$  ниже исходного уровня. Пациенты

чаще оценивали свое состояние как улучшение после приема прегабалина по сравнению с приемом плацебо. Препарат в большей степени, чем плацебо, улучшал качество сна. При анализе безопасности было отмечено, что у пациентов, принимавших прегабалин, чаще наблюдались легкие побочные эффекты по сравнению с плацебо.

Таким образом, в представленных метаанализах было продемонстрировано, что прегабалин в дозе 150–600 мг/день достоверно и дозозависимо уменьшает выраженность боли и нарушения сна у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии по сравнению с плацебо. Обезболивающий эффект в зависимости от дозы развивался в сроки от 4–5 дней до 2 недель. Улучшение общего состояния, по мнению пациентов, было более выраженным в группах с прегабалином по сравнению с плацебо. Побочные эффекты были дозозависимы, носили легкий и умеренный характер и сводились в основном к головокружению, сонливости и периферическим отекам.

#### Применение прегабалина у пациентов с постгерпетической невралгией

При постгерпетической невралгии боль появляется в ответ на повреждение периферических нервов, вызванных *herpes zoster*. При этом поражение нервной ткани наблюдается на всем протяжении от кожи до спинного мозга. Традиционно постгерпетическую невралгию определяют как дерматомную боль, персистирующую не менее 90 дней после появления острых высыпаний опоясывающего герпеса [31].

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R. Dworkin (2003) изучалась эффективность прегабалина у пациентов с постгерпетической невралгией. В него были включены 173 пациента с болевым синдромом, длящимся не менее 3 месяцев с момента заживления имеющихся высыпаний [32]. В за-

висимости от клиренса креатинина на протяжении 8 недель больные получали 600 мг (клиренс более 60 мл/мин.) или 300 мг препарата в сутки (клиренс от 30 до 60 мл мин.). Было установлено, что препарат оказывал выраженное противоболевое действие. Число больных с 30 и 50%-ным уменьшением интенсивности болевого синдрома на фоне применения прегабалина в 2,5 раза превышало таковое в группе, получавшей плацебо. Купирование боли сопровождалось восстановлением ночного сна и улучшением показателей, характеризующих качество жизни больных.

В другом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном R. Sabatowski et al. (2004), терапевтическая эффективность и безопасность прегабалина изучалась у 238 пациентов с постгерпетической невралгией. Прегабалин назначали в дозе 150 или 300 мг/день; курс лечения составил 8 недель.

Результаты исследования показали, что достоверно большее снижение боли было отмечено в группах с прегабалином по сравнению с плацебо. Достоверные различия были получены и в отношении количества пациентов с  $\geq 50\%$  снижением боли. Эффективность препарата в отношении боли и нарушения сна проявлялась спустя 1 неделю лечения и поддерживалась в течение всего исследования. О значительном и очень значительном улучшении состояния сообщало большее количество пациентов в группах с прегабалином. При оценке качества жизни с помощью вопросника SF-36 было отмечено улучшение в домене умственного здоровья для обеих доз прегабалина и в доменах физической боли и жизненной активности для дозы прегабалина 300 мг/день.

Наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, сонливость, периферические отеки, головная боль и сухость во рту [33].

В рандомизированное контролируемое исследование B.R. Stacey

(2008) было включено 269 пациентов с постгерпетической невралгией. Прегабалин назначали в режиме со сменными дозами 150–600 мг/день либо в режиме с фиксированной дозой 300 мг/день. Спустя 4 недели лечения у достоверно большего количества пациентов, получавших оба режима терапии прегабалином, было отмечено  $\geq 30\%$  и  $\geq 50\%$  снижение боли по сравнению с плацебо. Медиана начала ослабления боли составила 3,5 дня в группе со сменными дозами, 1,5 дня в группе с фиксированной дозой и  $>4$  недель в группе с плацебо. Прегабалин достоверно лучше ослаблял аллодинию по сравнению с плацебо (снижение в группе со сменными дозами 26 мм, с фиксированными дозами – 21 мм, с плацебо – 12 мм). Частота прекращения лечения вследствие развития побочных эффектов была более высокой в группе с фиксированной дозой [34].

В рандомизированном контролируемом исследовании R. van Seventer (2006) приняли участие 370 пациентов с постгерпетической невралгией. Прегабалин назначали в дозах 150, 300 и 600 мг/день в 2 приема. Спустя 13 недель лечения в группах с прегабалином было отмечено достоверное дозозависимое ослабление боли и улучшение сна по сравнению с плацебо. При этом пациенты в группах с прегабалином чаще сообщали об общем улучшении их состояния по сравнению с плацебо-группой. Авторы исследования отметили хорошую переносимость препарата: большинство побочных эффектов носили легкий и умеренный характер [35].

Таким образом, в проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях пациентов с постгерпетической невралгией был выявлен более выраженный дозозависимый обезболивающий эффект и лучшая нормализация сна на фоне лечения прегабалином (150–600 мг/день) по сравнению с плацебо. Побочные эффекты в группах с препаратом носили легкий и умеренный характер, в основном включали в себя головокружение, сонливость, периферические отеки, головную боль, сухость во рту, атаксию.

### Возможности прегабалина в лечении хронической боли в спине

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном R. Baron et al. (2010), оценивалась клиническая эффективность и безопасность прегабалина в сравнении с плацебо в лечении 364 пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией, из них 79,7% – с протрузией межпозвоночного диска. В ходе исследования 36,8% пациентов получали НПВП, 13,4% – опиоиды, 21,4% – парацетамол. Прегабалин назначался в дозе 150–600 мг/сут. 182 пациентам, остальные 182 получали плацебо.

Общая продолжительность исследования составила 77 дней. Динамика состояния оценивалась по степени выраженности болевого синдрома на 28-й день лечения и в конце исследования – на основании выраженности диссомнических и тревожно-депрессивных расстройств, ассоциированных с болевым синдромом.

Исследование продемонстрировало несомненное преимущество в группе пациентов, получающих прегабалин. Уже на 28-й день лечения пациенты отметили значительное уменьшение боли, а на 77-й день – достоверное уменьшение выраженности расстройств, ассоциированных с болевым синдромом: сна, тревоги и депрессии [36].

В условиях реальной клинической практики (real world) было проведено исследование M. Saldana et al. (2010), в котором оценивалась эффективность прегабалина у пациентов с поясничной и шейной радикулопатией. Продолжительность исследования составила 12 недель, оценка динамики состояния производилась на каждый 7-й день.

Было показано, что уменьшение боли более чем в 2 раза наблюдалось у 63% пациентов, получавших монотерапию прегабалином, и у 56% больных, получавших прегабалин как дополнение к традиционной терапии, включавшей НПВП, габапентин, транквилизаторы, amitриптилин и фентанил. У этих пациентов отмечалось улучшение качества жизни, включая самообслуживание

и повседневную активность.

Кроме того, прегабалин продемонстрировал не только высокую анальгетическую активность, но и эффективность в отношении сопутствующих аффективных расстройств и инсомнии у пациентов с болевым синдромом при радикулопатии [37].

В проспективном исследовании, проведенном в 33 клинических центрах Японии, оценивали преимущества стандартной терапии с включением и без включения прегабалина у 331 пациента с хронической болью в нижней части спины (ХБНС) в различных клинических условиях [38]. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с ХБНС, которые на протяжении 8 недель получали стандартное лечение (традиционные анальгетики) или прегабалин в гибкой дозировке – до 300 мг/сут. (в качестве монотерапии или в дополнение к стандартному лечению). Выбор варианта терапии осуществлял лечащий врач.

Первичной конечной точкой было изменение оценки по шкале связанных с болью нарушений сна (PR SIS) после 8 недель лечения, позволяющей оценить влияние боли на сон. Вторичные конечные точки включали изменение боли по числовой рейтинговой шкале и функции по опроснику RMDQ через 4 и 8 нед., позволяющему оценить функциональные возможности пациента с ХБНС за последние 24 часа.

Результаты исследования позволили выявить, что оценка PR SIS была значительно лучше в группе прегабалина после 4 и 8 нед. лечения. В сравнении со стандартной терапией прегабалин обеспечивал достоверное уменьшение боли через 4 и 8 нед.; кроме того, значительно больше пациентов в группе прегабалина достигли клинически значимого уменьшения боли (39,2 vs 20,0%;  $p=0,002$ ). Достоверные преимущества прегабалина также наблюдались в отношении функциональных возможностей. При этом врачи и пациенты высоко оценили общую эффективность препарата и его хорошую переносимость: серьезные побочные эффекты не были зарегистрированы ни у одного пациента.

### Посттравматическая периферическая нейропатическая боль: эффективность прегабалина

Посттравматическая периферическая нейропатическая боль (ППНБ) возникает после повреждения периферических нервов в результате травм или хирургических вмешательств. С учетом того, что есть много причин развития ППНБ, общая распространенность данной патологии неизвестна. Однако существуют оценки некоторых из возможных причин; например, частота хронической послеоперационной боли после некоторых видов хирургических вмешательств может достигать 5–50% [25].

С учетом значимости данной медицинской проблемы были проведены два рандомизированных контролируемых исследования прегабалина для лечения ППНБ.

В первое из них Т.М. Jenkins (2012) было включено 25 пациентов с хронической послеоперационной

болью длительностью более 3 месяцев. Пациенты были рандомизированы к получению в течение 2 недель прегабалина или плацебо, затем после 2-недельного периода лечения меняли местами еще на 2 недели. Прегабалин назначали в нарастающих дозах: 75 мг вечером в 1-й день, 150 мг/день в 2 приема во 2-й и 3-й день, 75 мг утром и 150 мг вечером в 4-й день, 300 мг/день в 2 приема в 5–15-й дни. В результате исследования было выяснено, что прегабалин достоверно уменьшал выраженность боли по сравнению с плацебо [39].

В следующее рандомизированное контролируемое исследование R. van Seventer (2010) было включено 254 пациента с ППНБ (включая хроническую послеоперационную боль). Прегабалин назначали в дозах 150–600 мг/день в течение 8 недель.

Результаты лечения продемонстрировали преимущество прегабалина в снижении выраженности боли, улучшении сна и уменьшении тревоги по сравнению с плацебо.

Также в группе, получающей прегабалин, большее количество пациентов сообщило об улучшении общего состояния по сравнению с плацебо. Побочные эффекты привели к прекращению лечения у 20% пациентов в группе с прегабалином и 7% пациентов в плацебо-группе. Наиболее частыми побочными эффектами в группе с прегабалином были головокружение и сонливость; они носили легкий/умеренный характер [40].

Таким образом, прегабалин – препарат первой линии в лечении периферической нейропатической боли различного генеза – болевой диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии, посттравматической периферической нейропатической боли и хронической боли в спине. Прегабалин способствует эффективному купированию боли, уменьшает симптомы депрессии, тревоги и инсомнии, улучшает работоспособность и качество жизни пациентов. ■

*Подготовила Татьяна Чистик*

### Список литературы

1. Камчатнов П.Р. Нейропатическая боль: проблемы и решения // Фармацевтический вестник. – 2007. – №30 (477).
2. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Боль // Болезни нервной системы: руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно и Д.Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2001. – 106–24.
3. Данилов А.Б. Нейропатическая боль // Нейромедиа. – 2003. – 86.
4. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. – М.: Медицина, 2002.
5. Камчатнов П.Р. Нейропатическая боль – возможность применения прегабалина // Consilium Medicum. – 2007. – №02.
6. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Эпидемиология нейропатической боли // Боль. – 2007. – №4 (17). – С. 12–16.
7. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов. – М.: Медицина, 2002.
8. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии // Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2003. – 11. – С. 44–8.
9. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004.
10. Carey T.S., Evans A.T., Hadler N.M. et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking // Spine. – 1996. – 21 (3). – P. 339–44.
11. Loney P.L., Stratford P.W. The prevalence of low back pain in adults: a methodological review of the literature // Phys. Ther. – 1999. – 79 (4). – 384–96.
12. Berger A., Dukes E.M., Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders // J. Pain. – 2004. – 5 (3). – P. 143–9.
13. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. European Federation of Neurological Societies // Eur. J. Neurol. – 2010. – 17 (9). – P. 1113–88.
14. Freynhagen R., Rolke R., Baron R. et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain: a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing // Pain. – 2008. – 135 (1–2). – P. 65–74.
15. Hansson P., Fields H., Hill R., Marchettini P. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment, progress in pain research and management. – Seattle, WA: IASP Press, 2001. – 21. – P. 151–67.
16. Jacqy J., Lossignol D., Sternon J. Pregabalin (Lyrica) and neuropathic pain syndromes // Rev. Med. Brux. – 2006. – 27 (5). – P. 445–50.
17. Kim J., Bashford G., Murphy T. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain // Pain. – 2011. – 152 (5). – P. 1018–123.
18. Korff M., Saunders K. The course of back pain in primary care // Spine. – 1996. – 21. – P. 2833–7.



19. Kroenke K., Krebs E., Bair M. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews // *Gen. Hosp. Psychiat.* – 2009. – 31 (3). – P. 206–19.
20. Vinik A., Casellini C. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin // *J. Diabetes Met Syndrome Obesity.* – Targets Ther. – 2013. – 6. – P. 57–78.
21. Строков И.А., Фокина А.С. Современная терапия невропатической боли // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия.* – 2012. – №3.
22. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment – an evidence based proposal // *Pain.* – 2005. – Vol. 118 (3). – P. 289–305.
23. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa / Chetty S., Baalbergen E., Bhigjee A.I. et al. // *S. Afr. Med. J.* – 2012. – №102. – P. 312–325.
24. Hall G.C., Morant S.V., Carrol D. et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population // *BMC Family Practice.* – 2013. – 14. – 28.
25. Амелин А.В. Прегабалин в лечении спондилогенной радикулопатии // *Русский медицинский журнал.* – 2013. – №10.
26. Sabatowski R., Galvez R., Cherry D.A. 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Pain.* – 2004. – 109 (1–2). – P. 26–35.
27. Huizinga M.M., Peltier A. Painful diabetic neuropathy: A management-centered review // *Clin. Diabetes.* – 2007. – V. 25, №1. – P. 6–15.
28. Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial // *Pain.* – 2004. – 110 (3). – P. 628–38.
29. Freeman R., Durso-Decruz E., Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses // *Diabetes Care.* – 2008. – V. 31, №7. – P. 1448–1154.
30. Zhang S.S., Wu Z., Zhang L.C. et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2015. – V. 59, №2. – P. 147–159.
31. Johnson R.W., Rice A.S. Clinical practice. Postherpetic neuralgia // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 371, №16. – P. 1526–1533.
32. Dworkin R., Corbin A., Young J. Jr et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial // *Neurology.* – 2003. – 60 (8). – 1274.
33. Sabatowski R., Gálvez R., Cherry D.A. et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Pain.* – 2004. – V. 109, №1–2. – P. 26–35.
34. Stacey B.R., Barrett J.A., Whalen E. et al. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief // *J. Pain.* – 2008. – V. 9, №11. – P. 1006–1017.
35. van Seventer R., Feister H.A., Young J.P. Jr et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – V. 22, №2. – P. 375–384.
36. Baron R. et al. // *Pain.* – 2010. – 150. – P. 420–427.
37. Saldana M.T., Navarro A., Perez C. et al. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30 (8). – P. 1005–1015.
38. Taguchi T. et al // *Pain Res.* – 2015. – 8. – P. 487–497.
39. Jenkins T.M., Smart T.S., Hackman F. et al. Efficient assessment of efficacy in post-traumatic peripheral neuropathic pain patients: pregabalin in a randomized, placebo-controlled, crossover study // *J. Pain Res.* – 2012. – V. 5. – P. 243–250.
40. van Seventer R., Bach F.W., Toth C.C. et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – V. 17, №8. – P. 1082–1089.

Блаженство

*«На редкость счастливое время, когда можно думать то, что хочешь и говорить, что думаешь»*  
Теренций Публий

Уху!!! Восторг

*«В счастье не вознесись, в несчастье не унижайся»*

Клеобул

Наслаждение

*Счастье увеличивается от того, что им делишься с другими*

Прелестно

*«Пришло несчастье – человек породил его, пришло счастье – человек его вырастил»*  
Конфуций

Замечательно

*«Когда человек действительно хочет что-то, вся вселенная вступает в сговор, чтобы помочь этому человеку осуществить свою мечту»*  
Пауло Коэльо

Все хорошо

*Хорошо, когда все хорошо кончается, но ещё лучше, когда все хорошо продолжается*

Почти счастлив

*«Человек должен быть всегда счастливым, если счастье кончается, смотри, в чем ошибся»*  
Лев Толстой

Так себе

*«Нужно верить в возможность счастья, чтобы быть счастливым»*

Неплохо

*«Несчастье ускользнуло от тебя; наслаждайся же этим как счастьем своим»*  
Фридрих Ницше

Грустненько

*«Когда тебе тяжело, всегда напоминай себе о том, что если сдашься, лучше не станет»*  
Майк Тайсон

Полный швах

*Если вам плохо, крепко обнимите кота. Вот и всё. Теперь плохо не только Вам, но и коту*

## ХОЧЕШЬ БЫТЬ СЧАСТЛИВЫМ?

# БУДЬ ИМ!

Вступай в Ассоциацию  
Междисциплинарной  
Медицины

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ Тиоктацид**  
**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ Нет**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

**Тиоктацид 600 Т**

раствор для внутривенного введения, 25 мг/мл

**Тиоктацид 600 БВ**

таблетки, покрытые плёночной оболочкой

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- периферическая (сенсорно-моторная) диабетическая полинейропатия

- периферическая (сенсорно-моторная) диабетическая полинейропатия.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Суточная доза, назначаемая пациентам с тяжелыми симптомами диабетической полинейропатии составляет 1 ампулу Тиоктацида 600 Т (соответствующий 600 мг альфа-липоевой кислоты). Раствор для инъекции используют в начальной фазе лечения в течение 2-4 недель. Лечение следует продолжать пероральными формами альфа-липоевой кислоты. Следует вводить внутривенно в виде медленной инфузии (со скоростью не более 50 мг α-липоевой кислоты или 2 мл раствора в минуту).

Введение неразведенного раствора можно непосредственно с помощью шприцов для инъекций и инфузии, время введения должно составлять по крайней мере 12 минут.

Так как активное вещество препарата фоточувствительно ампулы должны вскрывать непосредственно перед использованием.

**Способ применения и дозы**

1 таблетку Тиоктацида 600 БВ принимать один раз в день в виде однократной дозы, за 30 минут до первого приема пищи.

Принимать натощак, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Сочетание с приемом пищи может снизить всасывание α-липоевой кислоты.

Длительность лечения определяется лечащим врачом индивидуально.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

**Часто**

- при быстром внутривенном введении могут развиваться чувство прилива крови к голове и затруднение дыхания, которые проходят самостоятельно

**Не часто**

- тошнота, рвота, изменение или нарушение вкусовых ощущений

**Побочные действия**

*Со стороны пищеварительного тракта:*

*часто* - тошнота;

*очень редко* - рвота, желудочно-кишечные боли, диарея.

*Метаболизм и расстройства питания:*

*очень редко* - гипогликемия.

*Со стороны иммунной системы:*

*в единичных случаях* - аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница, зуд.

*Со стороны ЦНС:*

*часто* - головокружение;

*очень редко* - потливость, головная боль, изменение или нарушение вкусовых ощущений.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к компонентам препарата  
- беременность и период лактации  
- детский и подростковый возраст до 18 лет

- повышенная чувствительность к α-липоевой кислоте,  
- детский и подростковый возраст до 18 лет,  
- беременность и период лактации.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Тиоктацид 600 Т снижает эффективность цисплатина при одновременном их назначении. Лечение Тиоктацидом 600 Т повышает интенсивность гипогликемического эффекта инсулина и оральных антидиабетических препаратов, поэтому рекомендуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови. В отдельных случаях, может потребоваться снижение дозы инсулина или оральных антидиабетических препаратов, чтобы избежать симптомов гипогликемии. Препарат не следует назначать одновременно с препаратами железа, магния, калия, временной интервал между приемами этих препаратов должен быть не менее 5-и часов. Альфа-липоевая кислота не совместима с раствором глюкозы, раствором Рингера и растворами, реагирующими с SH-группами или дисульфидными мостиками.

Отмечено снижение эффективности цисплатина при назначении его одновременно с Тиоктацидом 600 БВ. Препарат не следует назначать одновременно с препаратами железа, магния, калия, временной интервал между приемами этих препаратов должен быть не менее 5 часов. Так как может усиливаться сахароснижающий эффект инсулина или пероральных противодиабетических средств, рекомендуется регулярный контроль сахара в крови, особенно в начале терапии Тиоктацидом 600 БВ. Во избежание симптомов гипогликемии необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Использование раствора для инъекции Тиоктацид 600 Т может изменить запах мочи, который не имеет клинического значения.

Регулярное употребление алкоголя представляет определенный фактор риска для развития и прогрессирования клинической картины нейропатии, и может снизить эффективность лечения Тиоктацидом 600 Т, поэтому пациентам с диабетической полинейропатией рекомендуется воздержаться от приема алкоголя. Также следует этого придерживаться в перерывах между курсами лечения.

Во время лечения препаратом противопоказано применение алкоголя.

*Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами*

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту

**Адрес организации на территории Республики Казахстан: принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей; ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

Представительство «МЕДА Фармасьютикалз Швейцария ГмбХ» в Республике Казахстан:

г.Алматы, пр. Достык 97, офис 8, тел. 264-17-94, тел./факс 264-17-71

Адрес электронной почты: info.safety@meda-cis.com.

Обо всех случаях необычных реакций, связанных с применением препарата, необходимо информировать по электронному адресу представителя заявителя (info.safety@meda-cis.com).

## НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лирика, 75 мг, капсулы

Лирика, 150 мг, капсулы

Лирика, 300 мг, капсулы

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение периферической и центральной нейропатической боли у взрослых
- эпилепсия у взрослых с парциальными судорогами с вторичной генерализацией или без нее (в качестве вспомогательного средства)
- лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

#### Нейропатическая боль

начинают с дозы 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема, через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а при необходимости еще через 7 дней - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство начальная доза 150 мг в сутки. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг, еще через одну неделю дозу можно увеличить до 450 мг в сутки, а еще через неделю - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

Эпилепсия: начальная доза 150 мг в сутки, разделенной на два или три приема. В зависимости от индивидуального ответа пациента и переносимости препарата через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг в сутки, а еще через одну неделю - до максимальной дозы 600 мг в сутки.

### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

головкружение, сонливость, головная боль, назофарингит, повышение аппетита, эйфория, спутанность сознания, раздражительность, дезориентация, бессонница, снижение либидо, атаксия, нарушение координации, тремор, дизартрия, амнезия, ухудшение памяти, нарушение внимания, парестезия, гипестезия, седативный эффект, нарушение равновесия, заторможенность, нечеткость зрения, диплопия, вертиго, рвота, тошнота, запор, диарея, метеоризм, вздутие живота, сухость во рту, эректильная дисфункция, периферический отек, отек, нарушение походки, падение, чувство опьянения, плохое самочувствие, повышенная утомляемость, повышение массы тела, мышечные судороги, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, спазм мышц шейного отдела позвоночника

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- непереносимость лактозы

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

#### Пациенты с сахарным диабетом

Некоторым пациентам с сахарным диабетом, может понадобиться коррекция дозы гипогликемических препаратов.

#### Реакции гиперчувствительности

При появлении симптомов ангионевротического отека, таких как отек лица, отек вокруг рта или отек верхних дыхательных путей, следует немедленно прекратить прием прегабалина.

Особые указания в отношении детей, беременных женщин, а также период кормления грудью Поскольку потенциальный риск для человека неизвестен, женщинам, способным к деторождению, необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

#### Беременность

Достаточные данные по применению прегабалина у беременных женщин отсутствуют. Лирику® не следует применять во время беременности без явной необходимости (за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода).

#### Период лактации

Прегабалин выделяется в грудное молоко. Влияние прегабалина на новорожденных/младенцев неизвестно. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении терапии прегабалином должно приниматься с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

### Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству данного продукта и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Компания Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.), действующая через свой Филиал в Республике Казахстан Республика Казахстан, г.Алматы, 050000, Медеуский район, ул. Фурманова, д. 100/4

тел.: +7 (727) 250 09 16

факс: +7 (727) 272 04 06

электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

### РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ: Лирика150 мг РК-ЛС-5№-011793

Лирика 75 мг РК-ЛС-5№-011792

от 02.05.2018 г. без ограничения срока действия

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОПАСНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

**Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией**

# Нервная анорексия: обзор зарубежных публикаций.

## Часть 2. Клинико–биологические соотношения, прогноз и ведение больных



Н.А. Мазаева – д.м.н., профессор, зав. отделением по изучению проблем подростковой психиатрии  
ФГБНУ НЦПЗ, г. Москва

**Обоснование.** Проведившиеся ранее исследования показали плохой долгосрочный прогноз нервной анорексии (НА). Показатели смертности вследствие НА продолжают оставаться самыми высокими среди всех психических заболеваний.

**Цель.** Проанализировать недавние публикации по НА в поисках новых гипотез, касающихся клинико–биологических корреляций, психиатрической коморбидности, медицинских осложнений и исходов этой патологии.

**Материал.** Недавние зарубежные публикации по проблеме.

**Результаты.** Большинство исследований, проведенных с участием больных НА, демонстрируют плохие исходы, ассоциирующиеся с возрастом начала, длительностью болезни, коморбидными проблемами, которые важны в прогностическом отношении. НА характеризуется выраженной психической патологией, протекающей с несущими угрозу для жизни осложнениями, в том числе рефидинг–синдромом. Наиболее часто при НА коморбидность представлена депрессией и тревожными расстройствами. Значительная продолжительность болезни и персистирование передающего/очищающего поведения ухудшают прогноз. В лечении НА медикаментозная терапия не дает хороших результатов. В последние годы появился ряд новых подходов к терапии, но их внедрение в практику в настоящее время преждевременно. Большинство исследователей высказываются в пользу мультидисциплинарного подхода к терапии при НА.

**Ключевые слова:** нервная анорексия, клинико–биологические корреляции, прогноз, терапия.

N.A. Mazaeva, Mental Health Research Center, Moscow

### **Anorexia nervosa: review of the foreign publications. Part 2. Clinico–biological correlations, prognosis and management**

**Background.** Early studies have indicated poor long-term outcomes for the patients with anorexia nervosa. Mortality rates continue to be the highest among all psychiatric disorders.

**Aim.** To analyse recent publications on issue in searching new hypotheses concerning clinico-biological correlates, psychiatric comorbidity, medical complications and outcomes of the disease. **Material.** Recent foreign publications on the problem.

**Results.** The most follow-up studies on patients with AN have indicated on poor outcomes of the disorder associated with age at onset, duration of the disease, comorbidity problems which have been identified as an important prognostic factors. The disorder is characterized by significant psychopathology along with life threatening complications including refeeding syndrome. Two of the most psychiatric comorbidity present with AN are depression and anxiety disorders. Long duration of the disorder and a persistent binge/purching behavior worsen the prognosis. No drugs have been shown good results in the treatment of AN. The some new biological approaches are investigated but nowadays that is prematurely to recommend them to practical use. Majority of the authors prefer multidisciplinary approaches to the treatment.

**Conclusions.** Progress in the treatment of AN is not prominent. The new studies are necessary to solve the problem.

**Keywords:** anorexia nervosa, clinico-biological correlations, prognosis, treatment.

Нервная анорексия (НА) относится к кругу психической патологии с устойчивой на протяжении десятилетий легко узнаваемой клинической картиной. Сохраняется традиционное подразделение болезни на 2 основных клинические разновидности:

рестриктивную форму с ограничением приема пищи и НА с приступами переедания/очищения. Первая из них считается в значительной степени генетически детерминированной, характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом.

### **Клинико–биологические соотношения**

Отечественные специалисты традиционно придерживаются подразделения болезни на несколько этапов: инициальный, аноректический, кахектический и редукции психо-

патологической симптоматики, – не получившего распространения в зарубежной психиатрии. В целях более точной оценки состояния больных до начала терапии допускается градация на легкие (индекс массы тела – ИМТ  $\geq 17,0$  кг/м<sup>2</sup>), умеренной тяжести (16–16,99 кг/м<sup>2</sup>), тяжелые (15,0–15,99 кг/м<sup>2</sup>) и экстремально тяжелые (ниже 15,0 кг/м<sup>2</sup>) случаи. В 2017 г. R. Grave и соавт. [14] привели результаты когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) 128 жительниц Северной Италии, больных НА, которые были ранжированы с учетом ИМТ до начала лечения.

В группе легкой тяжести отмечалась большая частота эпизодов очищающего поведения и самопроизвольной рвоты. Больные с чрезвычайно низкой массой тела, преимущественно рестриктивным вариантом болезни предпочитали чрезмерные физические нагрузки. Наименее приверженными лечению оказались женщины с легкой потерей массы тела (возможно, в силу большей выраженности у них импульсивного радикала). Спустя 12 мес. не обнаружено значимых межгрупповых различий в показателях восстановления массы тела и хороших исходов. Авторы приходят к выводу об отсутствии большой пользы от градации больных по степени тяжести для предикции исходов КБТ.

Вряд ли кто-нибудь сомневается в необходимости восстановления массы тела, этому показателю перестают придавать исключительное значение в выздоровлении при НА. Благодаря развитию нейронаук приоритет получили исследования функциональных и структурных отклонений в головном мозге, ассоциирующиеся с конкретными психопатологическими проявлениями. Лет 10 тому назад широко обсуждалась чрезмерная физическая активность больных НА, которую предлагалось даже ввести в перечень основных диагностических критериев. Гиперактивность вошла в число важных нейробиологических маркеров развития и прогрессирования болезни, ядерных психопатологических проявлений НА. Приводились доказательства антидепрессивного и анксиолитического действия физической активности. Возможно, всплеск интереса к гиперактивности обязан открытием гормона жировой тка-

ни – лептина, которому вначале отводилась чуть ли не решающая роль в похудении при НА (позднее он оказался лишь одним из многих гормонов, вовлеченных в патогенез НА). На основе экспериментальных данных предложена биофизиологическая модель, рассматривающая вызванную голоданием гиполептинемию как решающий фактор в формировании и поддержании гиперактивности (J. Hebebrand и соавт., 2003) [12].

K. Giel и соавт. (2013 г.) [12] предполагают у больных НА снижение чувствительности системы «вознаграждения» (reward system). Нейроэндокринные и нейротрансмиттерные воздействия, особенно гипоталамо-питуитарно-адреналовая ось и серотониновая система, оказывают сочетанное влияние на reward-эффект. Авторы провели сравнительное исследование с использованием технологии слежения за глазами здоровых спортсменов, больных НА, с физической гиперактивностью и далеких от спорта здоровых индивидуумов; 60% больных отвечали критериям рестриктивной НА, 40% – анорексии с очищающим поведением. Все они обнаруживали гиполептинемию вследствие значительного снижения массы тела. После определения уровня лептина в сыворотке крови, МРI-обследования и легкого завтрака по специальной методике участники были подвергнуты активной и пассивной стимуляции путем предъявления соответственно приятных, связанных с физической активностью, и нейтральных в этом плане изображений. Больные НА и спортсмены находили более приятными активные стимулы и проявляли резко выраженную склонность к фиксации на стимулах, ассоциированных с физической активностью, в отличие от здоровых, не занятых спортом лиц. Полученные результаты интерпретированы как доказательства того, что стимулы, ассоциирующиеся с физической активностью, воспринимаются больными НА в качестве «вознаграждения». Более высокий уровень индивидуальной физической активности соотносился с ранней ориентацией и всепоглощающим интересом к активным стимулам. Пассивные стимулы спортсменами воспринимались как приятные и как неприят-

ные – больными НА. Эта негативная оценка физической неактивности соотносится с отсутствием физического расслабления у больных НА.

В последние годы значительно возросло число публикаций, посвященных так называемому дисморфическому расстройству, наблюдаемому при различной психической патологии, в том числе и расстройствах приема пищи [1, 3, 6, 11, 17, 37]. Как известно, при выполнении различных когнитивных задач человек опирается на мысленный образ своего тела, который при НА подвержен искажению. Сошлемся на данные зарубежных исследований.

В поисках эмпирических доказательств S. Gatsby (2017 г.) [11] рассматривает 3 сферы искаженных телесных представлений у больных НА: восприятие своего тела (body percept) – мысленный образ, созданный о своем теле; схему тела (body schema), используемую для моторного контроля и имитации, и тактильную форму (tactile form), актуальную при различных видах тактильной перцепции. В экспериментах по оценке размеров собственного тела больные неизменно их преувеличивают, даже видя себя в зеркале, т.е. исходя из телесной перцепции. В опытах с проходом через рамку они воспринимают строение тела более громадным (делают больший разворот в плечах, чем здоровые участники). При прикосновении к поверхности тела афферентные сигналы, передаваемые через механорецепторы кожи в соматосензорный кортекс, предоставляют информацию не только о локализации тактильного воздействия, но и о расстоянии между точками прикосновения. Больные НА значительно преувеличивают тактильные дистанции, что является следствием искажения и расширения в их восприятии тактильной формы. Наиболее преувеличена тактильная дистанция в области живота и бедер, т.е. именно в тех областях, которые ассоциируются с излишней массой тела. Причем речь идет о «расширении» дистанций только по горизонтальной оси [37]. Согласно искаженной тактильной перцепции больные НА должны были быть не просто крупными, а преимущественно с увеличенными размерами в области живота.

S. Gatsby привлекает также гипотезу O. Shaughnessy о наличии долговременного телесного образа, который стремится к восстановлению прежних представлений, если в силу каких-то обстоятельств они нарушаются. Именно поэтому больным НА не удается привести свои представления о размерах тела в соответствие с новыми дименсиями после потери массы тела. Возможно, такие больные не способны вовлекать систему внимания или аппарат инсулы в процесс перцепции. Лабораторные эксперименты подтвердили участие в формировании у больных НА искаженных телесных представлений нарушенного процессинга interoцептивных сигналов и нарушений именно в инсуле (K. Kerr и соавт., 2016) [11].

F. Veilharz и соавт. (2019 г.) [1] говорят о расстройстве восприятия тела как ключевом диагностическом критерии для НА. «Дисморфическая озабоченность» считается предиктором рецидива. Высокая степень ее выраженности ассоциируется с повышенной социальной тревогой, обсессивно-компульсивными расстройствами, депрессией, алекситимией и низкой самооценкой, а при наличии этих симптомов – риском суицидального поведения. В Мельбурне обследованы 35 женщин и 4 мужчины, страдающие НА, почти 2/3 из них обнаружили дисморфическое расстройство. Высокий уровень дисморфической озабоченности ассоциируется с худшим физическим здоровьем, сниженной социальной активностью, сужением круга интересов. Озабоченность приемом пищи и массой тела ограничивает возможности социализации и других способных доставить удовольствие форм активности, ориентированных на повышение настроения и восприятие себя. К тому же плохое настроение может быть следствием физиологических изменений, вызванных нарушениями пищевого поведения, таких как сниженная энергия, плохое физическое здоровье, недостаточный сон, когнитивные отклонения и гормональный дисбаланс. Дисморфическое расстройство сопровождается глубоким чувством неполноценности и стыда. Выявлена значимая взаимозависимость между возрастом к началу НА и тяжестью дисморфических

переживаний: заболевшие в молодом возрасте обнаруживали большую их выраженность в сравнении с заболевшими в более позднем.

Предпринимались попытки соотнести искажения в восприятии своего тела у больных НА с наличием у них пониженного аффекта и тревоги, которые сами по себе ведут к нарушению телесной перцепции в сторону завышения размеров тела.

НА ассоциируется с нарушением социальных когний, отклонениями в системе «вознаграждения» и сниженным восприятием удовольствия от социальных взаимодействий [7, 8]. Больные НА обнаруживают низкий поиск новизны и более выраженную ангедонию, чем страдающие иными формами расстройств пищевого поведения (РПП). Некоторые исследователи полагают, что воздержание от приема пищи и физические упражнения становятся отклоняющимся от нормы «вознаграждением» для больных НА. Экспериментальные работы выявили у больных НА нарушения в распознавании эмоций, смещение внимания в процессе социальной стимуляции, обращенности внимания к сердитым, негативным, «отвергнутым» лицам. L. Stucianelli и соавт. (2016 г.) [7] исследовали восприятие интерперсонального, «аффективного» прикосновения, которое ассоциируется с определенным классом медленно проводящих немиелинизированных тактильных С (СТ) афферентов. Авторами получены нейровизуализационные доказательства участия инсулы в процессе interoцептивной и тактильной перцепции. M. Davidovic и соавт. (2018 г.) [8] использовали магнитно-резонансные техники для изучения возможных отклонений в кортикальном процессинге «аффективного» прикосновения при НА. Все больные НА воспринимали поглаживание кожи значительно менее приятным, чем представители контрольной группы. У больных НА выявлена значительно меньшая активность в областях, включающих левое хвостатое ядро, а также в латеральном окципитальном кортексе. Анормальное функционирование последнего также может быть причастно к нарушению телесной перцепции.

Y. Ling и соавт. (2018 г.) [24] исследовали структурные отклонения в головном мозге у 35 нелеченых больных НА в сравнении с контрольной группой с использованием магнитно-резонансной визуализации. Выявлены уменьшение общего объема мозга, значимое снижение объема таламуса, относительное расширение хвостатого ядра и снижение кортикальной плотности в левом предклинье.

В ходе предшествующих исследований с участием выздоровевших больных НА выдвинуто предположение о том, что редуцированный объем предклинья может являться следствием не плохого питания, а самой болезни. Авторы считают предклинье высокочувствительной областью, вовлеченной в формирование визуально-пространственного представления и играющей ключевую роль в психопатологии НА, в частности, искажении телесного образа.

Работы последнего десятилетия сообщают о столь многочисленных и разнообразных функциональных и структурных отклонениях в головном мозге самой различной локализации, что вызывает сомнение их каузальная роль в развитии НА. Вероятнее всего, речь идет о множественных отклонениях как следствии длительного голодания больных еще до обращения их к психиатру, которые проявляются изменением объема отдельных структур мозга – его «ссыханием», в определенной части случаев носящим обратимый характер.

### Коморбидные психиатрические проблемы

НА характеризуется высоким уровнем коморбидности с другими психическими расстройствами (депрессией, тревогой, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройствами личности, злоупотреблением субстанциями, зависимостями). Ряд исследователей находят, что большое депрессивное расстройство – наиболее частый коморбидный диагноз у больных НА [5, 10, 26, 32, 44] с показателями встречаемости на протяжении жизни от 55 до 75%. Наличие клинически выраженной депрессии соотносится с худшими исходами НА, более высокой суицидальной активностью и связанной с ней смертностью. Выздоровление менее вероятно, если депрес-

сивные расстройства предшествуют появлению симптомов нарушенного пищевого поведения [10].

Тем не менее S. Calugi и соавт. (2014 г.) [5], сравнив краткосрочный и долговременный эффекты КБТ у 63 стационарных больных НА с симптомами сопутствующего депрессивного расстройства и без него, не нашли существенных различий в исходах лечения. Авторы объясняют этот результат не только непосредственным эффектом от восстановления массы тела, но и опосредованным влиянием на депрессию редукации симптомов нарушенного приема пищи, сопровождающейся повышением самооценки и появлением надежды на лучшее.

На высокую частоту тревожных расстройств у больных НА (более чем у 30%) указывают M. Rastam и соавт. [32]. Такой же показатель распространенности тревожных расстройств приводят L. Moskowitz и соавт. [26]. В исследовании S. Zerwas и соавт. (2013 г.) [44], включившем 680 женщин, больных НА, встречаемость коморбидных расстройств НА представлена следующим образом: большое депрессивное расстройство наблюдалось у 69,4% обследованных больных НА, обсессивно-компульсивное расстройство – у 53,3%, посттравматическое стрессорное расстройство – 15,8%, алкогольная зависимость – 12,8%, употребление субстанциями – 5,4%. Кроме этого, у 24,4% больных установлено избегающее, а у 9% – пограничное личностное расстройство.

В Италии S. Cerea и соавт. (2018 г.) [6] обследовали 61 больную НА, из которых 39 сообщили об имеющихся у них не связанных с массой тела дисморфофобических расстройствах, касающихся волос, носа, зубов, формы глаз и подбородка. Ранее J. Kollei и соавт. (2013 г.) [6] выявили указанное сочетание почти у 10% больных НА. У S. Cerea и соавт. приведенный показатель превышает 60%. Риск суицида у таких пациентов в 3 раза выше, чем у больных без коморбидных дисморфофобических расстройств. Эти случаи характеризуют более раннее начало НА и большую тяжесть психопатологической симптоматики. Множественные опасения по поводу «дефектов» своей внешности соотносятся со страхом негативной оценки окружающими.

Женщина, заболевшая НА в среднем подростковом возрасте, к 26 годам из-за пережитых страданий ощущает себя старше сверстников. В то же время она ощущает себя более юной, не приспособленной ко многим жизненным ситуациям и трудностям повзросления, которые люди ее возраста успешно преодолели много лет назад [28].

### Медицинские осложнения

Затяжное течение НА со значительной потерей массы тела вследствие ограничений в приеме пищи, рвот с целью освобождения от съеденного, злоупотребления слабительными и изнурительными физическими нагрузками приводит к множественным анатомическим и функциональным изменениям со стороны внутренних органов. Они широко представлены в работах зарубежных авторов [25, 26, 33, 39, 42].

Большинство из наблюдаемых сомато-эндокринных нарушений расцениваются как потенциально обратимые при условии достижения полной ремиссии симптомов болезни. Эндокринная дисфункция включает в себя:

1. Нарушение функции надпочечников: повышение уровня кортизола связано с уменьшением кортизолсвязывающего глобулина (транскортина) и снижением аффинности транскортина к связыванию кортизола. Содержание дегидроэпиандростерона и его сульфата снижено, уровень мелатонина в сыворотке крови повышен. Экскреция 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов с мочой снижена или на нижней границе нормы.
2. Нарушения метаболизма тестостерона: снижение синтеза половых стероидов, связывающих глобулины, опосредованное алиментарным дефицитом белков и усугубляющейся недостаточностью тиреоидной функции, приводит к увеличению доли свободного (биологически активного) тестостерона, наряду с этим изменяется активность ферментов, принимающих участие в метаболизме тестостерона.
3. Отклонения в спектре тиреоидных гормонов. При прогрессировании

заболевания наряду с биохимическими проявляются клинические симптомы гипотиреоидного состояния: брадикардия, гипотермия и т.д.

4. Изменение базальной концентрации гормона роста в сыворотке крови больных НА в сторону ее повышения, что непосредственно обусловлено голоданием, низкой калорийностью пищи и постоянным сниженным уровнем глюкозы в крови.
5. Резистентность к инсулину, степень выраженности которой пропорциональна снижению массы тела.
6. Нарушение терморегуляции и соотношения уровня ангиотензинвазопрессина в цереброспинальной жидкости и крови (вследствие повышения его концентрации в цереброспинальной жидкости) больных НА, которое обычно трактуется как проявление дисфункции гипоталамуса.

При оценке траектории потери массы тела как показателя риска утяжеления состояния следует учитывать скорость, с которой она происходит, и возраст больной [28, 43]. Так, у женщины с ИМТ 12 кг/м<sup>2</sup> на протяжении многих месяцев риск может быть меньшим, чем у имеющей ИМТ 14 кг/м<sup>2</sup> в результате его снижения на 5 кг за последний месяц. Большая утрата массы тела значительно серьезнее в 13 лет, чем в 30-летнем возрасте.

Наиболее тяжелым медицинским осложнением с необходимостью госпитализации считается нестабильность витальных показателей [26], включая брадикардию и ортостатическую гипотензию, вызванные недостаточным питанием и повышенным тонусом вагуса. Угроза фатальных последствий возникает при атрофии миокарда со снижением его сократительной функции и величины сердечного выброса, а также удлинении QT-интервала [18]. НА может сопровождаться структурными и функциональными изменениями вокального аппарата, чаще в форме гиперфункциональной дисфонии (более чем у 1/2 из 41 девочек с НА, обследованных в возрасте 12–19 лет). В более старшем возрасте постадоlesцентные больные в 55% случаев обнаруживают строение гортани, не соответствующее их возрасту [25].



Электролитный дисбаланс чаще наблюдается у больных с очищающим поведением. Гипокалиемия чревата риском возникновения сердечных аритмий. Гипонатриемия развивается у больных, употребляющих чрезмерное количество жидкости с целью фальсифицировать данные о массе тела или подавить чувство голода. Голодание ведет к центральной гипоталамической супрессии, следствием которой является гипогонадотропный гипогонадизм, сопровождающийся снижением уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, эстрадиола и вторичной аменореей. Кроме того, в отсутствие продукции эстрогенов развиваются остеопороз и остеопения. Частота первого достигает 64%, а второй – 12%. Восстановление массы тела ведет к возобновлению месячных, но далеко не всегда достижению полной костной массы (N. Golden и соавт., 2015) [26].

### Исходы болезни и критерии прогноза

Почти в 1/2 случаев первоначальные попытки похудеть исходят из психологически понятного желания соответствовать стандартам, принятым в современном обществе, и на этом этапе они могут поддерживаться окружающими. Позднее стремление к худобе приобретает сверхценную значимость, становится непреодолимым, плавно трансформируясь в симптомы НА.

Течение и прогноз НА считаются более благоприятными при ее начале в подростковом, чем в более поздних возрастах. Но при очень раннем начале еще до становления менструальной функции прогноз наименее утешителен.

М. Rastam и соавт. [32] предприняли эпидемиологическое катамнестическое обследование больных с началом НА в период adolescence. Средний возраст к началу болезни составлял 14,3 года, на момент катамнеза – 21 год, средняя длительность катамнеза 6,7 года. К возрасту 21 года только 6% больных имели хроническое течение, и их состояние полностью отвечало критериям НА по DSM-III-R. В большинстве случаев имело место выздоровление в течение 6–7 лет от начала болезни, но

сохранялась озабоченность вопросами питания, соблюдения массы тела, контроля за калорийностью пищи. Булимическая симптоматика присоединялась в ближайшие годы после начала НА и у 20% больных сохранялась в развернутом виде в период ранней взрослости. Как правило, НА сопутствовали аффективные расстройства, но они не играли каузальную роль. Обсессивно-компульсивные симптомы являлись типичными, часто отражали наличие подлежащих личностных проблем. Присутствие тяжелых личностных расстройств, особенно вовлекающих аспекты социального взаимодействия и нарушения эмпатии, предсказывали плохой прогноз с большей достоверностью, чем само расстройство приема пищи.

К критериям плохого исхода С. Vizeul и соавт. [2] относят:

- 1) прогрессирующее или рецидивирующее течение на протяжении периода прослеживания с сохраняющимся ограничением в приеме пищи и озабоченностью формой тела;
- 2) ИМТ <18 кг/м<sup>2</sup>;
- 3) наличие психологических, соматических (со стороны пищеварительной системы) симптомов, связанных с питанием;
- 4) имеющиеся последствия на личностном, эмоциональном, семейном и профессиональном уровнях.

С риском плохого долгосрочного прогноза ассоциируются также: высокий уровень перфекционизма; выраженное недоверие в interpersonal отношениях; чувство собственной безуспешности; недостаточная осведомленность о болезни; чрезмерное стремление к худобе. В. Wild и соавт. (2016 г.) [41] на основании катамнестических данных пришли к выводу о том, что более высокий уровень ИМТ и меньшая продолжительность болезни являются предикторами позитивного прогноза.

Пациенты, покидающие стационар с массой тела ниже нормативной, в последующем дают рецидивы и регоспитализируются значительно чаще, чем достигшие намеченной массы тела перед выпиской. Неблагоприятные исходы с тенденцией к рецидивам без выхода в устойчивую ремиссию ассоциируются с очень низким уровнем

лептина в манифестной стадии болезни, нестабильными или чрезмерно повышенными показателями его содержания в сыворотке крови на момент выписки, что является свидетельством остающейся эндокринной дисфункции. Рецидивы НА в первый год после выписки наблюдаются почти у 40% больных НА.

Е. Wentz и соавт. [40] проанализировали долгосрочные исходы и прогностические факторы на репрезентативной шведской выборке из 51 больной с дебютом НА в периоде adolescence в 3 этапа: через 6, 10 и 18 лет от начала болезни, сопоставляя полученные данные с контрольной группой. В группе больных НА к завершению исследования 12% все еще отвечали критериям РПП, у 6% речь шла о рестриктивном типе; 54% в сравнении с 88% в группе контроля не обнаруживали нарушений пищевого поведения или особого внимания в отношении к пище и внешности в последние 6 мес.; 22% избегали есть мясо или были вегетарианцами по сравнению с 2% в контрольной группе. Полное выздоровление имело место у 18% женщин, избегавших мясной пищи, и у 63% не отказывавшихся от нее. Почти у 35% больных НА присутствовало на момент катамнеза по крайней мере одно психопатологическое расстройство, наиболее часто обсессивно-компульсивное (у 16% больных и ни у кого в контрольной группе). У 22% наблюдалась аффективная патология (в группе контроля – у 4%). Только 24% больных НА никогда не прибегали к булимическому поведению. В аноректической группе у всех, кроме одной женщины, в тот или иной период жизни состояние отвечало критериям аффективного расстройства. Среди тревожных расстройств наиболее частым оказалось обсессивно-компульсивное, и его встречаемость на протяжении жизни значимо отличалась от таковой в группе контроля. В целом плохой исход с сохраняющимся дефицитом массы тела, скудными менструациями или их отсутствием наблюдался у 6% больных, промежуточный – у 10% и хороший с нормальным ИМТ и восстановленной менструальной функцией – у 78%; 1/4 больных не имели оплачиваемой работы в сравнении с 2% в группе контроля. Все

пациенты с персистирующим РПП получали пенсию или имели продолжительные больничные листы; 41% в группе НА обнаружили плохое социальное функционирование с показателями по шкале GAF < 60. Авторы выделили следующие факторы, значимые для предикции отдаленных исходов: ранние гастроинтестинальные проблемы, ранний возраст к началу НА, состояние аутистического спектра перед ее началом или при ее длительности в 6 лет, минимальный ИМТ на момент 6-летнего катамнеза, проблемы с друзьями до начала НА, наличие обсессивно-компульсивного расстройства в преморбиде. Чем раньше было начало НА, тем хуже в последующем оказывались показатели социального функционирования.

Больные НА с ИМТ < 13 кг/м<sup>2</sup> не являются редкостью. Предполагается, что ИМТ < 10–11 кг/м<sup>2</sup> – предел для поддержания жизни у взрослого человека.

D. Rigaud и соавт. (2012 г.) [33] проследили на протяжении 6 лет судьбу 41 больной с тяжелой потерей массы тела (ИМТ < 11 кг/м<sup>2</sup> при взятии в исследование). В сравнении с контрольной группой из 443 больных НА с более высоким ИМТ они оказались старше по возрасту, отличались большей продолжительностью НА (преимущественно рестриктивной формой – 85% против 35%), склонностью к физической гиперактивности, реже обнаруживали аффективные и тревожные расстройства и имели в 6 раз худший прогноз. За период катамнеза 7% умерли (против 1,2% в контрольной группе), 29% против 10% продолжали болеть, и лишь 41% против 62% выздоровели. Ни у одной из 41 больной не наблюдалось приступов переедания с очищением (против 38%). Авторы полагают, что эпизоды переедания/очищения повышают ИМТ, поскольку рвота становится со временем менее эффективной, а большая часть богатой энергией пищи абсорбируется в кишечнике. Худший прогноз при НА с тяжелой потерей массы тела связывают с ее изначально более тяжелым течением (выраженностью бихевиоральной дисфункции), а также тяжелыми необратимыми психонейробиохевиоральными отклонениями как следствием грубо и хронически

нарушенных церебральных функций в период голодания.

Несколько отличающиеся данные приводят S. Zerwas и соавт. [47], рассматривающие рвоты на протяжении жизни в качестве негативного предиктора выздоровления наряду с высоким уровнем личностной тревоги. Импульсивность имеет времязависимую ассоциацию, вначале болезни она позитивно соотносится с выздоровлением, но позднее ассоциация между импульсивностью и выздоровлением утрачивается. В проведенном авторами исследовании с участием 680 больных получены значительно худшие показатели выздоровления – всего 18,4%.

A. Hjern и соавт. [16] на основе 9–14-летнего катамнеза шведской популяции из 748 госпитализированных больных НА рассмотрели прогностические факторы общего плохого здоровья и финансовой зависимости. С более худшим прогнозом соотносились случаи коморбидности с другими психическими расстройствами. При более длительной первичной госпитализации хуже был и долгосрочный прогноз, возможно, потому, что продолжительность госпитализации служит индикатором тяжести состояния, кроме того, само по себе стационарное лечение может быть повреждающим фактором.

Показатели отдаленной динамики по данным различных исследований не всегда совпадают. Наиболее оптимистично настроенные авторы пишут, что от НА никогда не поздно излечиться, и в любое время может наступить выздоровление. И, действительно, приводятся свидетельства увеличения числа выздоровевших с годами. Другие же, как, например, L. Lacoste [22], пишут об уменьшении числа выздоровевших с 44% после 4 лет болезни до 33% к завершению 7-летнего периода. Большинство исследований говорят о наступлении выздоровления в пределах 11–49%. При этом каждый 2-й переносит рецидив болезни.

В 2018 г. D. Franko и соавт. [10] сообщили о результатах проведенного в Бостоне катамнестического обследования 100 амбулаторных больных спустя 22 года после их лечения по поводу НА (40 с рестриктивной формой и 60 – с очищающим пове-

дением). На момент катамнеза 62,8% признаны выздоровевшими. Предикторами плохого отдаленного прогноза явились коморбидность с большой депрессией и персистирующее очищающее поведение.

F. Veilharz и соавт. (2019 г.) [1] считают, что, хотя с помощью терапии большинство больных достигают частичного выздоровления (восстановления массы тела), частота полного выздоровления значительно ниже с высоким уровнем рецидивов. К значимым факторам риска рецидива причисляют и дисморфическую озабоченность (T. Brockmeyer и соавт., 2018) [3].

Высокая смертность при НА в значительной степени является отражением прямых последствий голодания, острой сердечной недостаточности, биохимического и эндокринного дисбаланса, а также суицидов. В первые 10 лет болезни умирают 5–15% больных [33]. Показатели смертности варьируют не только в зависимости от степени потери массы тела (более низкая масса тела ассоциируется с более высоким уровнем смертности), но и возраста больных к моменту начала терапии. Они наименьшие при обращении в возрасте до 20 лет. Дебют НА в подростковом периоде соотносится с более низкой смертностью, при этом с увеличением возраста можно ожидать более высоких показателей. Однако наихудший прогноз отмечается у больных с ранним до наступления пубертата началом НА.

По данным разных авторов, у больных НА имеет место 12–18-кратное превышение смертности над наблюдаемой в популяции. Наиболее частые причины смерти – голодание и суицид, причем частота суицидов среди больных НА в 57 раз выше, чем в общей популяции женщин сопоставимого возраста [4]. D. Franko и соавт. (2006 г.) [9] установили, что повышенная суицидальная готовность коррелирует с «очищающим» поведением, депрессией, злоупотреблением субстанциями и насилием в детстве. Среди обследованных ими больных НА за 9-летний период прослеживания 15% сообщили по крайней мере хотя бы об одной суицидальной попытке. L. Moskowitz и соавт. [26] считают, что на суицидальную активность и аутоагрессивное поведение

при НА следует обращать особое внимание: наиболее часто причиной смертельного исхода у этих больных является сердечная недостаточность, но приблизительно 1 из 5 больных гибнет вследствие суицида. В начале 2000-х годов в Швеции в числе других немногих стран отмечено относительно быстрое снижение показателей смертности, по-видимому, связанное с улучшением условий лечения женщин с НА [23].

Отказ больных НА от терапии в ранней фазе болезни приводит в последующем к развитию множественных осложнений, ассоциирующихся со смертностью и болезненностью. НА вносит большой вклад в показатели смертности в пожилом возрасте, чем у подростков и молодых взрослых [15]. Однако относительный риск умереть от НА (в сравнении с другими причинами) выше у молодых женщин, чем в других возрастных группах. Смерть может наступить и после многих лет болезни. Средняя продолжительность между установлением диагноза и наступлением смерти составляет 11 лет, а средний возраст к моменту наступления смерти – около 35 лет.

Исчерпывающий анализ причин и прогностических факторов смерти от НА также на шведской популяции провели F. Paradoroulos и соавт. (2009 г.) [29]. В исследование были включены 6009 женщин в возрасте 10–40 лет, хотя бы однажды госпитализированных в клинику в 1973–2003 гг. по поводу НА. Зафиксировано 265 смертей, наиболее частой причиной которых явились суицид – 84 и злокачественные опухоли – 39. Анорексия в качестве вторичной причины смерти указана в 50 (19%) случаях. Средний возраст к наступлению смерти составил 34,2 года. Умершие вследствие суицида наиболее часто использовали отравление медикаментами и газом, несколько реже – самоповешение, утопление, броски под движущийся транспорт и прыжки с высоты, в единичных случаях – острые предметы. С повышенной смертностью ассоциировались следующие факторы: более старший возраст при первичном стационарировании (риск в 2 раза выше для возраста 20–29 лет, в 4 раза выше – 30–39 лет в сравнении с поступившими в ста-

ционар в 10–19 лет), повторность госпитализаций. Большая длительность первой госпитализации соотносилась с более низкой смертностью. Госпитализации по поводу других психических и соматических расстройств ухудшали прогноз. В целом смертность в исследованной когорте больных НА в 6 раз превышала таковую в общей популяции. Злоупотребление алкоголем на протяжении катамнестического периода оказалось наиболее сильным и постоянным предиктором фатального исхода. Женщины в обследованной когорте больных НА обнаружили более высокие показатели смертности от респираторных (в 11 раз) и урогенитальных (10 раз) болезней. Смертность при наличии сопутствующего диабета повышалась в 14 раз в сравнении с ожидаемой. В 5 раз была выше частота насильственной смерти, как известно, психически нездоровые люди находятся в группе повышенного риска стать жертвами убийства. Выявлен вдвое повышенный риск смерти от сердечно-сосудистой патологии так же, как и от опухолей (за исключением рака груди). У подростков смерть вследствие НА остается редким явлением, однако риск ее повышен в связи с рефидинг-синдромом [42].

### Лечебно-реабилитационная тактика

Раннее распознавание болезни и своевременное терапевтическое вмешательство считаются особенно важными для профилактики перехода в хроническое течение и предупреждения долговременных и малообратимых нежелательных последствий. Считается, что раннее начало терапии дает больше шансов на выздоровление [39], снижение риска перехода функциональных изменений, наблюдаемых в головном мозге, в морфологические.

Выбор условий проведения лечения и решение о необходимости госпитализации основывается на психиатрических и поведенческих факторах, включая быстрое или неуклонное снижение объема съедаемой пищи, продолжающееся падение массы тела, несмотря на принимаемые амбулаторные меры. Со стороны витальных проявлений к показаниям для срочной госпитализации относят

[26]: выраженную ортостатическую гипотензию ниже 80/50 мм рт.ст., брадикардию с частотой сердечных сокращений ниже 50 уд./мин. в течение дня; неспособность пациента поддерживать основную температуру тела. По мнению J. Treasure [39], лечение умеренно тяжелых больных НА можно начинать в амбулаторных условиях, но в 20–30% случаев состояние ухудшается, и требуется стационарирование.

B. Scolnick и D. Mostofsky [34] полагают, что восприятие НА как феномена, родственного зимней спячке и интимно связанного с циркадными паттернами, могло бы привести к новым подходам к терапии. Следовало бы улучшить окружающую ситуацию так, чтобы больные НА получали биологические сигналы, указывающие на теплую с избытком питания окружающую среду и окончание голода. Они нуждаются в научении игнорировать мощные сигналы о «неправильной» и вызывающей у них панику пище. Необходимо обеспечить больным в помещении высокую температуру и терапию ярким светом, к которой показано добавление мелатонина в связи с нарушениями ритмичности его секреции при НА. Одним из наиболее важных вмешательств явилось бы изменение рефидинг-диеты: в этом периоде неоправданно использование повышенного соотношения омега-3 : омега-6 в питании, следует обдумать целесообразность применения при рефидинге высокожировой и низкоуглеводной (так называемой кетоновой) диеты, отчетливо изменяющей метаболизм в мозге человека. Известно, что кетоновая диета с низким содержанием углеводов эффективна при лечении детской эпилепсии, подтверждая, что метаболизм человеческого мозга отчетливо меняется при кетозе. Правда, к этой рекомендации авторы относятся с осторожностью.

Комплексное лечение больных НА должно включать восстановление питания, психосоциальные вмешательства и медикацию [39]. Основными задачами терапии являются:

- 1) достижение здоровой массы тела;
- 2) купирование физических осложнений;
- 3) повышение мотивации боль-

- ных к сотрудничеству в восстановлении здоровых пищевых паттернов и участию в лечении;
- 4) обучение больных здоровому питанию и пищевому поведению и ряд других.

Согласно многолетнему клиническому консенсусу реальные показатели планируемой еженедельной контрольной прибавки в массе тела должны составлять около 900–1400 г для стационарных и около 500–900 г амбулаторных больных, что требует потребления еженедельно дополнительных 3500–7000 килокалорий. Показатель калорийности принимаемой пищи, рекомендуемый в американском «Практическом руководстве по лечению больных с расстройствами приема пищи» (2006 г.), обычно вначале составляет 30–40 ккал/кг в сутки, прогрессивно увеличиваясь до 70–100 ккал/кг в сутки. Но в последнем американском руководстве Kaplan and Saddocks Comprehensive Textbook Psychiatry 2017 г. [19] рекомендуется уже более агрессивный подход с быстрым увеличением калорий начиная с 1500–1800 ккал в день (и даже больше) и, соответственно, более быстрым возвратом массы тела, что укорачивает госпитализацию и считается этически более правильным. Мужчины для восстановления массы тела нуждаются в еще большем количестве калорий. Авторы считают желательным для полного и стойкого восстановления массы тела увеличение ИМТ более чем до 18,5 кг/м<sup>2</sup>, а еще лучше – выше 20 кг/м<sup>2</sup>. По европейским стандартам это довольно высокие показатели, превышающие у многих больных их исходный ИМТ и заставляющие вновь вернуться к похудению. Кроме того, американские исследователи рекомендуют более интенсивное выкармливание в более короткие сроки, что потенциально может привести к рефидинг-синдрому, считающемуся грозным фатальным осложнением периода нутриционной реабилитации [26, 39].

Тяжелый рефидинг-синдром наблюдается чаще у больных с ИМТ <12 кг/м<sup>2</sup> и приблизительно у 5–6% госпитализированных подростков, обычно с массой тела менее 70% здорового, которым восстановление массы тела, в частности с применением энтерального и парентерального

кормления, проводят в очень сжатые сроки или же назначают жесткий оральный режим восстановительного кормления. Синдром включает в себя гипофосфатемию, гипомагниемию, гипокальциемию и ретенцию жидкости, а иногда и тиаминую недостаточность. Чрезмерно быстрое восстановление питания, назогатральное и парентеральное кормление несут потенциальную опасность острой задержки жидкости, возникновения сердечной аритмии, сердечной слабости, респираторной недостаточности, делирия, припадков, рабдомиолиза, дисфункции красных кровяных клеток и угрозу неожиданной смерти, особенно у больных с наиболее низкой массой тела. В этих случаях добавление фосфора, магнезии и/или калия необходимо. У детей и подростков с тяжелой недостаточностью массы тела (менее 70% стандартного) желателен мониторинг сердечной деятельности, в том числе в ночное время, особенно при использовании в их терапии нейролептиков и тимолептиков с потенциальной кардиотоксичностью. Изменения на электрокардиографии (нарушения проводимости и ритма сокращения желудочков, наджелудочковые и желудочковые тахикардии, также как изменения ST уровня и T-зубца) могут отражать потенциально фатальную ситуацию.

Распространенные ранее методы принудительного кормления в настоящее время многие исследователи советуют максимально избегать, так как они уже сами по себе являются психической травмой, чаще осложняются рефидинг-синдромом и должны осуществляться только в особо созданных условиях при наличии квалифицированного персонала.

В. Palmer [28] считает, что в типичных случаях амбулаторное лечение и прослеживание после восстановления массы тела должны длиться не менее года.

К сожалению, фармакологические вмешательства не вносят существенного вклада в восстановление массы тела или коррекцию психологических проявлений НА [21, 26, 28, 44]. Антипсихотические препараты, такие как хлорпрофентин, пимозид, сульпирид, не имеют преимуществ перед плацебо. Кроме того, фармакотерапия

может сопровождаться нежелательными эффектами [39], пролонгацией QT-интервала на электрокардиографии [18, 39, 42], набором большой массы тела и риском формирования метаболического синдрома [26]. Тем не менее в зарубежной литературе время от времени сообщается о положительных результатах фармакотерапии сопутствующих, аффективных, тревожных, обсессивно-фобических расстройств, в частности кветиапином [30], оланзапином и другими нейролептиками нового поколения, а также отдельными антидепрессантами (флуоксетин). К. Giel и соавт. [12], исходя из физической гиперактивности больных, допускают пользу от применения серотонинергических препаратов. Относительно времени начала терапии коморбидных расстройств при НА, в том числе большой депрессии, нет единого мнения. Многие считают назначение антидепрессантов оправданным только после нормализации массы тела и пищевых паттернов, поскольку сопутствующие НА симптомы могут редуцироваться с набором массы тела [5, 31]. Наиболее впечатляющий эффект восстановления массы тела оказывает на проявления остеопороза, благодаря чему плотность костной ткани может увеличиваться на 10% в год [39]. Отношение к заместительной гормональной терапии неоднозначно в связи с опасностью преждевременной оссификации эпифизов.

К. Nunn и соавт. [27] отмечают, что, поскольку такие когнитивно-бихевиоральные и психодинамические вмешательства в их привычном понимании не адресованы к фундаментальным проблемам дисфункции инсулы, более обещающей представляется терапия, направленная на повышение мотивации (motivational enhancement), и когнитивно-восстанавливающая (cognitive remediation).

Ф. Beilharz и соавт. [1] считают необходимым поиск методов лечения у больных НА дисморфических проявлений с применением относительно новых когнитивно-бихевиоральных подходов, таких как методика зеркальной тренировки (mirror retraining) или виртуальной реальности (virtual reality).

Р. Khalil и соавт. [21] в 2017 г. сообщают о доказательно подтверж-

денной эффективности семейной терапии у подростков с НА, но ее преимущества перед другими видами терапии, с их точки зрения, продемонстрированы недостаточно. У взрослых больных авторы также не видят преимуществ того или другого психологического подхода. Такие вмешательства, как КБТ, фокальная психодинамическая терапия, поддерживаемое специалистом клиническое управление больным, Модсли-модель терапии взрослых больных НА, дают умеренный эффект в отношении прибавки в массе тела, возможности выздоровления при 12-месячном катамнезе и в облегчении в целом психопатологических проявлений болезни. Улучшившееся понимание роли нейроанатомических структур в патогенезе НА, в частности гипоталамо-питуитарно-адреналовой системы, лимбических структур, инсулы и фронтального кортекса, вселяет энтузиазм в применение новых лекарственных препаратов. Одним из них авторы считают мифепристон (Mifepristone), антагонист рецепторов прогестерона и глюкокортикоида II типа. Этот препарат уже предложен для лечения различных психических болезней (большой депрессии, психотических симптомов, проявлений гиперкортизолемии при синдроме Кушинга). Вызываемая им блокада прогестероновых рецепторов максимально редуцирует уровень тревоги. Однако его применение у больных НА требует большой осторожности из-за потенциальных серьезных побочных эффектов: маточных кровотечений, головных болей, периферических отеков, гипокалиемии, повышения артериального давления, тошноты и рвоты.

К. Kawai и соавт. (2017 г.) [20] сообщили о применении грелина – эндогенного лиганда из семейства рецептора гормона роста, который вырабатывается в желудке и повышает аппетит посредством стимуляции нейронов нейропептида Y, вследствие чего повышается свободная масса жира и подавляется расход энергии. Все 30 больных, вошедших в исследуемую группу, находились в стационаре и получали комбинированное пероральное и интраназальное пи-

тание. Грелин вводили в специально модифицированной форме как добавку к интраназальному питанию в течение 2–3 нед. Эффект от применения грелина не ограничивался улучшением аппетита и включал усиление сердечной активности, облегчение аноректико-кахектического синдрома у раковых больных, превенцию остеопороза, сохранение мышечной и тощей массы тела. С учетом сказанного авторы считают перспективным применение грелина и в лечении больных НА.

B. Scolnick (2018 г.) [35] исходя из гипотезы о вовлеченности эндоканнабиноидной системы в патогенез НА предполагает обоснованность экспериментального изучения использования пальмитоилэтаноламида для восстановления массы тела в случаях НА.

В последние годы появились публикации об успешном применении глубокой стимуляции мозга (DBS) у тяжелых и рефрактерных к терапии больных НА. Н. Wu и соавт. (2013 г.) [44] делятся собственным опытом применения билатеральной NuAccDBS-процедуры у 4 женщин (средний возраст – 16,5 года, ИМТ – 11,9 кг/м<sup>2</sup>). Электроды имплантировались в медиальную и наиболее вентральную и медиальную часть nucleus accumbens (прилежащее ядро в вентральной части полосатого тела) методом стереотаксической хирургии с использованием магнитно-резонансной визуализации под местной анестезией. При катамнезе от 9 до 50 мес. больные не обнаруживали признаков НА, средний ИМТ составлял 19,6 кг/м<sup>2</sup>. Трое из 4 смогли продолжить учебу в школе. Несмотря на свой успех, авторы не считают возможным рекомендовать примененный ими метод терапии в практику до получения дополнительных исследовательских данных.

С. Stockford и соавт. (2018 г.) [38] обследовали 6 женщин, страдающих НА, на протяжении 14–28 лет. Все они связывали начало и упорное течение болезни с интерперсональными и социальными стрессорами, присущим им перфекционизмом, постоянной низкой самооценкой. Больные жаловались на утрату возможности сде-

лать карьеру, потерю друзей, неспособность наладить социальную жизнь вследствие негативного аффекта, обусловленного их заниженным восприятием себя и своей идентичности. Авторы пришли к заключению о пользе сдвига акцентов при ведении хронических больных с увеличения массы тела на психосоциальные и нейрокognitive аспекты и улучшение качества их жизни. Излишняя фиксация на проблеме массы тела мешает установлению доверительных отношений с пациенткой, которая воспринимает эту ситуацию как пренебрежение и безразличие к приносящим ей наибольшее страдание личностным проблемам.

J. Sibeoni и соавт. [36] полагают, что профессионалы обращают прежде всего внимание на видимые признаки НА, массу тела и пищевое поведение подростка и не углубляются в их эмоциональную основу. При госпитализации стационар также становится местом заботы прежде всего о теле пациента, а не его душевном мире. Выписка больного в состоянии «псевдовыздоровления», когда при нормализации массы тела психологический компонент остается неизменным, опасен в плане рецидива. Авторы считают полезным специальное обучение персонала деонтологическим приемам общения с больными НА, психообразование самих больных и их родственников.

Социальное ведение пациентов подразумевает организацию для них жизни вне расстройства приема пищи [26]. Подростки и молодые больные дают значительный прогресс при вовлечении в активность, повышающую их самооценку. Это могут быть новые увлечения, успехи в образовании, получение работы, приобретение новых друзей. Но участия в процессе реабилитации только психиатров явно недостаточно. Чтобы сдвинуться с мертвой точки, требуется мультидисциплинарный подход с привлечением разных специалистов, включая подростков врачей, педиатров, психологов, диетологов и просто энтузиастов, стремящихся облегчить жизнь таким пациентам.

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина», №21 (4), 2019 г., стр. 4–12.*

# COVID-19 и психоэмоциональные расстройства: роль нейротрансмиттеров, возможности профилактики и лечения



А.Е. Коваленко, д.м.н., профессор,  
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика,  
Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической  
и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

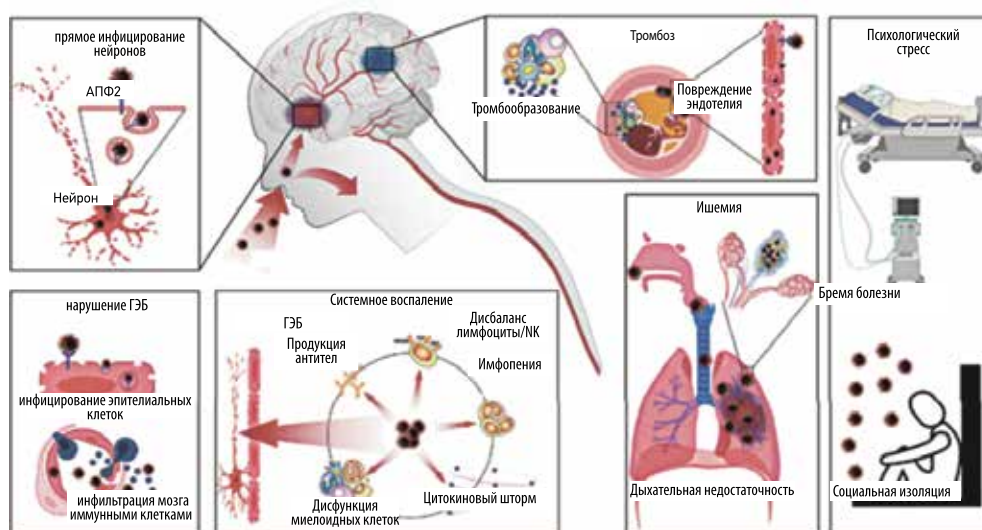
Одновременно с распространением пандемии COVID-19 растет количество лиц, испытавших на себе бремя длительных последствий для здоровья после выздоровления. Не все реконвалесценты с отрицательным тестом на SARS-CoV-2 полностью лишились симптомов. Во многих отмечаются остаточные явления, в частности истощение, боли в костях и суставах, сердцебиение, головная боль, головокружение и бессонница. Страх перед осложнениями болезни, вынужденная социальная изоляция и неуверенность в будущем вносят свой вклад, вызывая тревожные и стрессовые расстройства.

Кроме психосоциального стресса, связанного с пандемией, ученые изучают прямые эффекты вируса SARS-CoV-2 на центральную нервную систему (ЦНС) [1, 2].

Достаточно распространенным следствием COVID-19 является снижение когнитивных функций, об этом отмечают даже те, кто перенес инфекцию в легкой форме. Британские ученые [3] проанализировали результаты когнитивных тестов 84 285 участников програм-

мы Great British Intelligence Test, которые имели положительный тест COVID-19. Среди людей, которые выздоровели, включая тех, кто больше не отмечал симптомов заболевания, тестирование выявило существенный дефицит в когнитивной сфере, который оставался значимым после поправки на возраст, пол, уровень образования, дохода, расово-этнической принадлежности и фоновые проблемы со здоровьем.

Факторы риска тяжелого течения COVID-19 включают преклонный возраст, гипертензию, сахарный диабет, лишний вес, курение. Вместе с тем указанные факторы являются факторами риска цереброваскулярных заболеваний и когнитивных нарушений. Таким образом, лица с высоким риском неблагоприятного течения COVID-19 и одновременного поражения ЦНС требуют особого внимания [1].



Влияние инфекции SARS-CoV-2 на нервные клетки (Verkhatsky A. et al., 2020)

Примечания: ГЭБ - гематоэнцефалический барьер; НК - натуральные киллеры.

Рисунок. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на нервные клетки (Verkhatsky A. et al., 2020)

Инфекция беспощадна и к тем, кто оказывает медицинскую помощь, рискуя собственной жизнью и здоровьем. В раннюю фазу эпидемии в Китае было проведено анкетирование медицинских работников для изучения острых психологических последствий коронавирусной болезни [4]. Депрессия, тревога и посттравматический стрессовое расстройство были обнаружены с частотой 15,0 %, 27,1 % и 9,8 % соответственно. Среди факторов тревоги и депрессии медики отмечали работу непосредственно с инфицированными больными и неуверенность в эффективности средств защиты.

В период с 18 марта по 18 апреля 2020 года, в раннюю фазу распространения инфекции и роста смертности, в США исследовали острый стресс и симптомы депрессии у репрезентативной национальной выборки (всего 6514 респондентов) [5]. Установлено, что уровни стресса и депрессии среди населения коррелировали с частотой сообщений средств массовой информации о количестве умерших от COVID-19, а также усиливались разногласиями данных из различных источников.

Наряду с паническими настроениями развитие психоэмоциональных и когнитивных нарушений при COVID-19, вероятно, вызвано прямым воздействием вируса на функционирование нейронов, метаболизм нейротрансмиттеров, а также косвенным поражением нервной ткани вследствие системного воспаления, тромбообразования и ишемии [6] (рис.).

Один из механизмов когнитивных и психоэмоциональных нарушений при COVID-19 связывают с дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Боль в животе, диарея, потеря аппетита являются частыми клиническими проявлениями инфекции, которые могут вызвать нарушение усвоения прекурсоров нейротрансмиттеров [7, 8]. По моноаминовой теории, снижение уровня дофамина, норадреналина и серотонина является важнейшим фактором развития депрессии.

Аминокислотные нутриенты – глутамин, глутамат, триптофан и тирозин – являются предшественниками синтеза нейротрансмиттеров, в частности гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина и мелатонина. Резкое прекращение поступления этих аминокислот сопровождается падением уровня соответствующих нейротрансмиттеров, что связано с появлением психиатрических симптомов у пациентов с COVID-19 [9].

Интересно, что стресс от социальной изоляции также сопровождается снижением уровней нейротрансмиттеров и чувствительности рецепторов в различных участках ЦНС. Предыдущие исследования показали, что изоляция человека более чем на 10 дней приводит к подавлению высвобождения дофамина, серотонина, адреналина, ГАМК и глутамата [11]. Таким образом, как и сам ход заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, так и связанная с пандемией COVID-19 необходимость в длительной самоизоляции способны вызвать значительные нарушения в работе нейромедиаторных систем. Что можно предложить для коррекции этих нарушений? Ранняя терапия аминокислотными прекурсорами оказалась достаточно эффективной при лечении некоторых видов боли и психосоматических расстройств [9, 12]. Недавно Rozga и соавт. [13] проанализировали доказательную базу нутритивной терапии при лечении пациентов с COVID-19 и пришли к выводу, что назначение некоторых аминокислот может облегчать последствия инфекции.

Перспективным считается также применение ГАМК, которая является основным тормозным нейротрансмиттером в коре головного мозга человека. ГАМК широко используется как успокаивающее средство, однако среди ученых продолжаются дискуссии о ее биодоступности и эффективности [14]. По данным одних исследований, ГАМК проникает че-

рез гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), зато другие эксперименты опровергают этот факт. Неопределенность обусловлена и тем, что фармакокинетику ГАМК изучали преимущественно на грызунах, а метаболизм нейротрансмиттеров у животных и человека может существенно отличаться.

Интересно, что в начале века в ГЭБ был открыт специфический транспортер ГАМК. Экспрессия этого белка указывает на то, что ГАМК может поступать в мозг и выводиться из него путем активной транспортировки через ГЭБ. Однако, по данным других авторов, у мышей рефлюкс ГАМК в 17 раз выше за входной поток. Это затрудняет определение концентрации ГАМК в мозге и, возможно, приводит к заниженной оценке способности ГАМК проникать через ГЭБ.

Таким образом, имеющаяся доказательная база, полученная преимущественно в опытах на животных, не дает оснований рекомендовать применение натуральной ГАМК с целью получения клинически значимых эффектов на психоэмоциональное состояние человека. Зато анксиолитический эффект можно получить от применения усовершенствованной молекулы ГАМК, известной как фенибут.

### **Фенибут: влияние на нейротрансмиттеры и клинические эффекты**

Фенибут ( $\beta$ -фенил-гамма-аминомасляная кислота) является производным ГАМК и фенилэтиламина. Фенильное кольцо в молекуле улучшает ее проницаемость сквозь ГЭБ. Соединение было синтезировано, изучено и внедрено в клиническую практику в 1960-х годах учеными отдела органической химии университета им. Герцена в Санкт-Петербурге (РФ). Механизмы воздействия на психоэмоциональную сферу связаны в основном с ГАМК-миметичным эффектом. Фенибут имеет подавляющее сродство к ГАМК-рецепторам типа В и, в определенной степени, к ре-

цепторам типа А. Кроме того, фенибут стимулирует дофаминовые рецепторы и является антагонистом  $\beta$ -фенилэтиламину (ФЭА) – мощному эндогенному медиатору тревоги [15]. Позже было обнаружено родство фенибута к  $\alpha 2\delta$ -субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов, что обеспечивает антиноцицептивный и нейропротекторный эффекты препарата [16].

Как было установлено в многочисленных экспериментах на животных и клинических исследованиях, фенибут оказывает анксиолитическое и ноотропное действие (усиливает когнитивные функции). Платцебо-контролируемые исследования с двойным ослеплением проводились с участием пациентов с невротическими и психотическими расстройствами. Фенибут назначали в дозах от 0,25 до 0,5 г три раза в день в течение 1-2 недель. Терапия способствовала активации интеллектуальных способностей, повышала физическую выносливость, мотивацию, уменьшала проявления астении [15, 16].

Наибольший объем информации касается клинического использования фенибута при неврозах, психических расстройствах,

характеризующихся тревогой. В частности, при лечении гериатрических пациентов фенибут превзошел транквилизаторы и нейролептики.

Подобно баклофену, фенибут уменьшает спастичность, успешно применяется в лечении посттравматического стрессового расстройства, «астеническо-депрессивного» синдрома, логоспазма и вестибулярных расстройств [15].

Важным свойством фенибута является его высокая безопасность, о чем свидетельствуют данные недавнего систематического обзора латвийских ученых (11 клинических исследований с участием 583 пациентов). В клинических исследованиях фенибута частота всех побочных эффектов составила всего 5,66 %, из них чаще всего была сонливость (1,89 %). Авторы пришли к выводу, что в терапевтических дозах 0,25-2 г/день фенибут безопасен и хорошо переносится [16].

#### Выводы

1. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения при COVID-19 вызваны как прямым воздействием вируса на функционирование нейронов и метаболизм

нейротрансмиттеров, так и социальными последствиями пандемии, в частности социальной изоляцией, паникой и неуверенностью в будущем.

2. Особого внимания требуют пожилые люди с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска, которые одновременно повышают склонность к тяжелому течению COVID-19 и к развитию когнитивных/психических расстройств.
3. Мероприятия, направленные на нормализацию функционального состояния нейромедиаторных систем, являются эффективным методом коррекции психоэмоциональных расстройств различного генеза.
4. Фенибут как усовершенствованный и безопасный источник ГАМК оказывает анксиолитическое и ноотропное действие, при своевременном профилактическом применении помогает сохранить когнитивное здоровье и предупредить долгосрочные осложнения.





## УСПОКАИВАЕТ НЕРВЫ И ПОВЫШАЕТ УМСТВЕННУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

### СПОСОБСТВУЕТ:

20 капсул в упаковке

- Устранению психоэмоционального напряжения, тревожности и страха
- Улучшению памяти и внимания
- Повышению интереса и мотивации к активной деятельности



**Торговое название:** Бифрен. **Состав:** одна капсула содержит активное вещество - фенибут 250 мг. **Показания к применению:** астеническое и тревожно-невротическое состояния; беспокойство, страх, тревога; у пожилых пациентов - бессонница, ночное беспокойство; профилактика состояний стресса перед операциями; болезнь Меньера и головокружения, связанные с дисфункцией вестибулярного анализатора различного генеза; профилактика кинетозов (специфическое нарушение вестибулярного аппарата с характерными симптомами: общее недомогание, тошнота, рвота, связанные с нахождением на движущемся транспорте, напр. лодка или самолет); лечение зацикания и тиков у детей; вспомогательное средство в комплексном лечении для купирования синдрома алкогольной абстиненции. **Способ применения и дозы.** Применяют внутрь перед употреблением пищи, запивая водой. Взрослым назначают по 250-500 мг 3 раза в сутки. Высшие разовые дозы: для взрослых - 750 мг, для пациентов старше 60 лет - 500 мг. Курс лечения составляет 4-6 недель. Детям в возрасте от 11 лет - по 250 мг 2-3 мг в сутки. Бифрен можно комбинировать с другими психотропными средствами, это увеличивает его эффективность. При этом можно уменьшить дозу препарата Бифрен и других одновременно применяемых препаратов. Для купирования алкогольного абстинентного синдрома Бифрен в первые дни лечения назначают по 250-500 мг 3 раза в день и 750 мг на ночь с постепенным понижением суточной дозы до обычной для взрослых. Для устранения головокружения при дисфункции вестибулярного анализатора инфекционного генеза (отогенный лабиринтит) и болезни Меньера в период обострения Бифрен назначают по 750 мг 3 раза в сутки в течение 5-7 дней, при снижении выраженности вестибулярных расстройств - по 250-500 мг 3 раза в сутки в течение 5-7 дней и затем - по 250 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. При относительно легком течении заболеваний Бифрен принимают по 250 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней, а затем - по 250 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 дней. Для устранения головокружения при дисфункции вестибулярного анализатора сосудистого и травматического генеза Бифрен назначают по 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 12 дней. Для профилактики укачивания в условиях морского плавания назначают в дозе 250-500 мг однократно за один час до предполагаемого начала качки при появлении первых симптомов морской болезни. Действие препарата Бифрен усиливается при повышении дозы препарата. При наличии выраженных проявлений морской болезни (рвота, тошнота) назначение препарата малоэффективно даже в дозе 750-1000 мг. Для комплексного лечения женщин с остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника и климактерическими расстройствами назначают по 250 мг 3 раза в сутки в течение первых 2 недель, в следующие 2 недели - по 250 мг 2 раза в сутки. В случае умеренной выраженности вертебрального болевого синдрома и климактерических расстройств рекомендуется применение препарата Бифрен в дозе 500 мг (250 мг 2 раза) ежедневно в течение 4 недель комплексного лечения остеопороза. Если прием одной или нескольких доз был пропущен, продолжают прием в ранее назначенных дозах, при необходимости или при ухудшении самочувствия больному следует проконсультироваться с врачом. **Побочные действия.** **Редко:** со стороны иммунной системы: аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, покраснение кожи. Частота проявления неизвестна (невозможно определить по доступным данным). Со стороны нервной системы: сонливость (в начале лечения), головная боль и головокружение (в дозах выше 2 г в сутки, при уменьшении дозы, выраженность побочного действия уменьшается). Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота (в начале лечения), рвота, диарея, боль в эпигастриальной области. **Нарушение психики:** эмоциональная лабильность, нарушение сна (данные побочные реакции могут наблюдаться у детей при применении лекарственного средства не в соответствии с инструкцией для применения). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; острая почечная недостаточность; детский возраст до 11 лет. **Лекарственные взаимодействия:** Бифрен можно применять с другими лекарственными средствами, в том числе с транквилизаторами и нейролептиками, поскольку их эффекты могут взаимно усиливаться. **Особые указания:** следует соблюдать осторожность больным с патологией пищеварительного тракта из-за раздражительного действия Бифрена. Этим больным назначают сниженные дозы. При длительном применении контролируют клеточный состав крови, показатели функциональных печеночных проб. **Дети:** препарат можно применять детям в возрасте от 11 лет. **Применение препарата Бифрен во время беременности и лактации** противопоказано, так как нет достаточных данных относительно применения препарата в этот период. **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.** Пациентам, у которых во время лечения препаратом возникает сонливость, головокружения или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздерживаться от управления автотранспортными средствами или работы с другими механизмами. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан: ТОО "Ацино Каз", Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалинка, 136 А, Телефон: 8 (717-2) 91-61-51, факс: 8 (717-2) 91-61-51 E-mail: PV-KAZ@acino.swiss

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ «САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.»** №2465 от 02.08.2019 г.

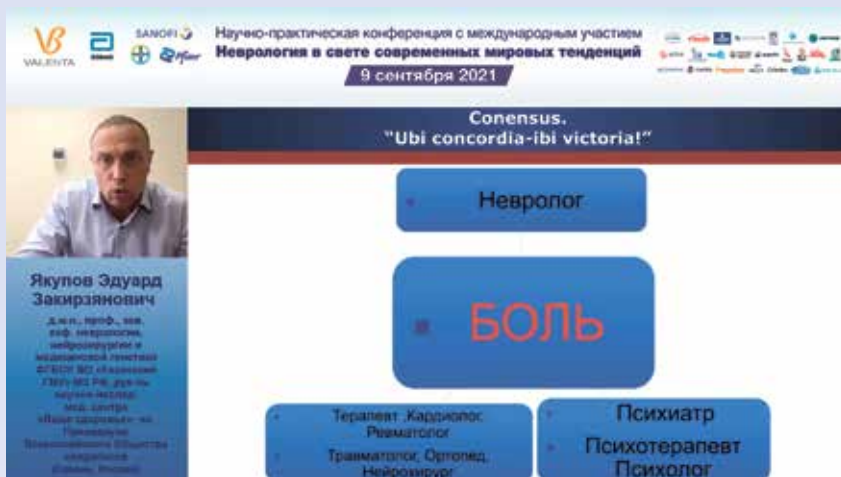
# Причины возникновения и лечение хронической боли в спине

По материалам выступления д.м.н., проф. Э.З. Якупова на XIV Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан».

8-9 сентября 2021 года в Алматы состоялся XIV Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан».

Организаторами мероприятия выступили Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, ОО «Медицинское объединение профессионального роста», ОО «Ассоциация неврологов», ОО «Общество гепатологического и гастроэнтерологического профиля», ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины», Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов Республики Казахстан, Ассоциация международных фармацевтических производителей в Республике Казахстан.

Во второй день Конгресса в рамках научно-практической конференции с международным участием «Неврология в свете современных мировых тенденций» свой доклад представил доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, руководитель научно-исследо-

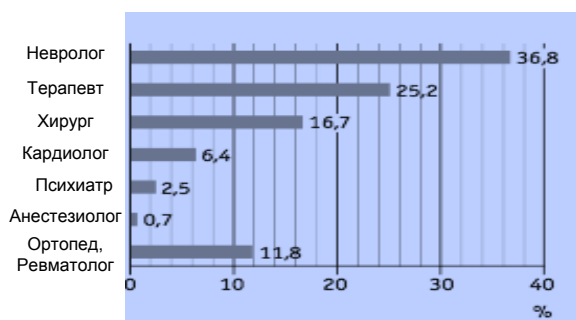


вательского медицинского центра «Ваше здоровье», член Президиума Всероссийского Общества неврологов Якупов Эдуард Закирзянович (Казань, Россия).

Выступление было посвящено причинам возникновения и лечению хронической боли в спине. Именно боль в спине является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью, причем с этой проблемой пациенты приходят к врачам самых разных специальностей. По данным Л.А. Медведевой и соавторов,

в 38,8% случаев – это невропатолог, в 25,2% – терапевт, в 16,7% – хирург, в 11,6% – ревматолог, однако нередки случаи обращения к кардиологу и даже к психиатру. К сожалению, реальность такова, что часто врач пытается решить эту проблему в одиночку, без учета генеза болевого синдрома, руководствуясь устаревшими, но прочно укоренившимися на постсоветском пространстве подходами к постановке диагноза и лечению. Отсутствие адекватного контроля над болью приводит к ее хронификации, в то время как проблема, по сути, является мультидисциплинарной и для ее успешного решения необходим консенсус ряда специалистов, в первую очередь, невролога, терапевта, ревматолога и психиатра.

К кому обращается пациент с хронической болью?



Медведева Л.А. и соавт. Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов Клиники боли Центра хирургии // Клини. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2016. № 3. С. 36-43.

KZN2205729



- Скелетно-мышечная боль.
- В 85-90% случаев морфологическая верификация диагноза отсутствует.

Актуальность проблемы подтверждаются и результаты исследования НИИ ревматологии – пациенты с хронической болью, которым впоследствии был установлен диагноз болезни Бехтерева, долгое время безуспешно лечились по поводу остеохондроза.

Что касается локализации хронической боли, то спикер отметил, что наиболее распространенным ее видом является неспецифическая боль в нижней части спины. По данным многих авторов, ее испытывают до 80% населения:

- мышечно-тоническую (миофасциальную) боль испытывают 60-85%;
- боль в шее – 30-50%;
- корешковую боль – 20%;
- боль в суставах – 35-40%;
- нейропатическую боль – 3-4%;
- дисфункциональную (психогенную) боль – 0,5%.

Говоря об источниках хронификации боли, выступающий выделил три синдрома, являющихся ее основными предпосылками. Это:

- миофасциальный болевой синдром (МФБС) – около 70% случаев;
- фасеточный синдром – до 40%;
- дисфункция крестцово-подвздошного сочленения (КПС) – до 70%.

Достаточно часто (в 10-40% случаев) хронический характер принимают и дискогенные боли. К сожалению, нередко причиной хронификации становятся проблемы диагностики. Именно на ней спикер акцентировал внимание.

Итак, дискогенная боль чаще всего наблюдается у мужчин молодого возраста, фасеточный синдром – у более старших, в первую очередь, у женщин с повышенным индексом массы тела (ИМТ), а дисфункция КПС – у женщин старшего возраста с пониженным ИМТ.

Поясничная *дискогенная* (аксиальная) боль локализуется по средней линии, ощущается как глу-

## Распространенность хронической боли по локализации

- **Неспецифическая боль в нижнем отделе спины: до 80%**
- **Мышечно-тоническая (миофасциальная) боль в спине: 60-85%**
- Головная боль (первичная и вторичная): 20-25%
- Боль в шее: 30-50%
- Корешковая боль: 20%
- Боль в суставах: 35-40%
- Нейропатическая боль (доля от всех заболеваний): 3-4%
- Дисфункциональная (психогенная боль): 0,5%

Н.А.Шостак, Н.Г.Правдюк. Боль в шее – мультидисциплинарная проблема: диагностика, подходы к терапии. Consilium Medicum. 2012; 2: 75-78.  
Медведева И.А. и соавт. Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов Клиники боли Центра хирургии // Клини. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2016. № 3. С. 36-43.  
В.В.Бадюкин, Ю.Л.Корсакова. Диагностика и терапия болей в спине с позиций ревматолога. Трудный пациент. 2015. 05-06. 22-29

KZN2205729

бинная, усиливается при сгибании, интенсивном надавливании и перкуссии в положении лежа на животе, а также при кашле, чихании и проведении пробы Вальсавы. При осмотре отмечается кифосколиоз, на МРТ – изменения по Модик 1-го и 2-го типов.

В отличие от компрессионной, боль при *дисфункции КПС* в 40-50% случаев связана с конкретным провоцирующим фактором (ДТП, падение, нагрузка, беременность). Боль чаще односторонняя, латерализованная в проекции КПС. Специфичной для нее является зона книзу от задней верхней подвздошной ости размером 3x10 см – зона Fortin. Боль при дисфункции КПС нередко имитирует корешковые поражения – иррадирует в поясницу, в область ягодиц, распространяется по задненаружной поверхности бедра (в 28% случаев – ниже колена и в 12% – до стопы). У 14% пациентов наблюдается распространение боли в паховую область, у 6% – в верхние отделы поясницы, у 2% – в область живота. Болевые ощущения усиливаются при вставании из положения сидя, наклонах, длительном сидении, стоянии и при проведении провокационных тестов. При пальпации области КПС отмечается болезненность, при поднятии ноги на стороне блока в положении стоя опускание задней верхней ости отсутствует.

Ключевыми тестами для диагностики дисфункции КПС являются:

- **Проба Патрика.** Пациента просят согнуть ногу в коленном суставе, поставив пятку на колено второй ноги. Затем врач производит пассивное отведение и наружную ротацию бедра, что приводит к возникновению или усилению боли.
- **Диагностическая блокада** с раствором анестетика в область КПС, «золотой стандарт» диагностики: регресс боли не менее чем на 50% указывает на наличие дисфункции КПС.

*Фасеточный синдром* также можно диагностировать с использованием блокад. Однако следует помнить, что развитие болевого синдрома зависит от выраженности дегенеративных изменений в самом суставе, которые, в свою очередь, коррелируют с возрастом. Наличие выраженной дегенерации и каждый дополнительный пораженный сустав увеличивают шансы на развитие хронического болевого синдрома.

Патогномичные клинические симптомы фасеточного синдрома отсутствуют. Тем не менее, можно отметить следующие характеристики боли: двусторонняя, глубинная, ноющая, разлитая, усиливающаяся при разгибании и ротации, а также при сочетании этих видов движений. Боль уменьшается в положении лежа на спине, может распространяться в бедро, что создает ошибочные предпосылки для диа-

гностики корешкового синдрома. Однако при этом боль в спине всегда сильнее, чем в ноге, а обострение провоцируют именно вышеуказанные движения – разгибание и ротация. Пальпация в проекции фасеточных суставов болезненна.

Фасеточный синдром очень часто приводит к хронификации боли: в дебюте отмечается 1-2 обострения в год, однако с каждым новым рецидивом длительность болевого эпизода увеличивается.

Далее спикер заострил внимание аудитории еще на одном аспекте диагностики. Несмотря на то, что в 90-95% случаях боль в спине является скелетно-мышечной (неспецифической), крайне важно не забывать о тех 5-10% случаев, когда у нее есть специфические причины: опухоли, воспалительные заболевания позвоночника (спондилиты, спондилоартриты), метаболические заболевания (остеопороз) и соматическая патология, которая может сопровождаться «отраженными» болями. От того, насколько точно врач определит характер патологического процесса (или процессов), лежащих в основе боли, зависит качество и своевременность диагностических и лечебных мероприятий, а соответственно, возможность наиболее благоприятного для пациента прогноза. Для этой цели была разработана система «красных флагов». Для боли в спине «красными флагами» являются:

- онкологическое заболевание в анамнезе;
- потеря веса;
- лихорадка;
- внутривенное употребление наркотиков;
- остеопороз;
- использование стероидов;
- прогрессирующая или инвалидизирующая симптоматика;
- задержка мочеиспускания;
- многоуровневый двигательный дефект.

Насторожить врача должны также:

- возраст пациента старше 50 лет;
- пожилой возраст;

«Красные флажки» требуют немедленного обследования и (или) направления к специалисту		
Возможное заболевание	Красные флажки	
Онкологическое заболевание	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рак в анамнезе</li> <li>• Потеря веса</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 50 лет</li> </ul>
Инфекция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка</li> <li>• Внутривенное употребление наркотиков</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недавние случаи инфекции</li> </ul>
Перелом	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Остеопороз</li> <li>• Использование стероидов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Травма</li> <li>• Пожилой возраст</li> </ul>
Очаговый неврологический дефицит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогрессирующая или инвалидизирующая симптоматика</li> </ul>	
Синдром конского хвоста	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Задержка мочеиспускания</li> <li>• Многоуровневый двигательный дефект</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недержание кала</li> <li>• Седловидная анестезия</li> </ul>

Forseen, SE, Corey AS. J Am Coll Radiol 2012; 9(10):704-12.

- травма в анамнезе;
- недавние случаи инфекции;
- недержание кала;
- седловидная анестезия.

Возможная в таких случаях патология – это онкологическое заболевание, инфекционное заболевание, переломы, очаговый неврологический дефицит, синдром конского хвоста и др.

Критериями воспалительной боли являются:

- возраст до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение состояния после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с ослаблением после пробуждения).

Боль считается воспалительной при наличии 4 критериев из 5.

К сожалению, врачи не всегда обращают внимание и на «желтые флаги» – на выявление у пациента психологических и социальных факторов риска хронического течения боли. А для этого необходимо учитывать не только ноцицептивный компонент, участвующий в модуляции боли (т.е чувствует ли пациент боль), но и аффективный (субъективное ощущение боли – как именно болит, где болит) и обязательно – когнитивный. Именно от него зависит отношение пациента к собственной боли, его поведенческий настрой, желание лечиться и реальные ожидания от лечения (депрессия, апатия, отрицание болезни, готовность или неготовность к лечению).

То есть для минимизации риска хронификации боли необходимо учитывать все факторы, которые могут привести к трансформации острой боли в хроническую:

- наследственную предрасположенность;
- биомеханические изменения в позвоночно-двигательных сегментах;
- регионарные нейродистрофические изменения мышц, связок, суставных капсул;
- неадекватную анальгетическую терапию в остром периоде, присоединение нейропатического компонента боли;
- личностные особенности, социально-психологические факторы.

Если последний пункт оставить без внимания, у многих пациентов в будущем возможны психологические проблемы – «катастрофизация боли», формирование болевого поведения, снижение профессиональной, бытовой и социальной активности, тревожные и депрессивные расстройства, инсомния. Ведь все пациенты разные: одни сохраняют спокойствие в самых сложных ситуациях, а у других при малейшем дискомфорте эмоциональный компонент проявляется настолько, что вынуждает искать у себя несуществующее заболевание.

Пример – «психогенная кардиалгия» при фасеточном синдроме, когда тревожно-мнительный пациент воспринимает свою боль как признак инфаркта миокарда. При ведении такого пациента врачу сле-



дует обратить внимание на то, что «кардиалгия» психогенного происхождения не купируется нитроглицерином, в то же время прием седативных средств приводит к ее значительному регрессу.

Что отличает жалобы пациента при тревожных расстройствах?

- Жалобы исходят от человека внешне вполне здорового, хотя возможно и осунувшего за время болезни.
- Жалобы носят напористый, демонстративный, несколько театральный характер, сопровождаются красочными эпитетами, призванными усилить воздействие как на врача, так и на окружающих.
- Жалобы не являются характерными, они звучат достаточно странно, даже вычурно («урчание в области сердца», «сипение в коже головы» и т.п.).

Поэтому спикер рекомендовал включать в алгоритм ведения пациента с болью не только стандартные исследования и осмотр смежных специалистов (ревматолога, кардиолога, гастроэнтеролога и стоматолога), но и консультацию психотерапевта (психиатра) и, при необходимости, лечение у этих специалистов, что успешно делают в научно-исследовательском медицинском центре «Ваше здоровье» (г. Казань, Россия).

Контроль терапии боли осуществляют каждые 2-4 недели – это позволяет избежать проведения множества ненужных исследований, которые не только не влияют на точность диагностики и результат лечения, но и приводят к дополнительным затратам времени врача и пациента и способствуют хронификации боли.

Следует помнить, что ощущения пациента, испытывающего острую и хроническую боль – разные. В первом случае его внимание концентрируется на повреждении тканей, во втором – присоединяются страх, тревога, депрессия; существенно усиливается когнитивный компонент – пациент постоянно

**Особенности эмоционального фона у пациентов, испытывающих боль**  
 Якупов Э.З., Григорьева Т.С.  
 (Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова, 2017, №8)



думает о своей боли.

Это наглядно демонстрируют представленные докладчиком результаты исследований, в 2017 году, опубликованные в «Журнале неврологии и психиатрии»: большинство пациентов, страдающих от острой боли, испытывают ярость, агрессию, т. е. активно желают избавиться от боли, при хронической – возникает апатия, ощущение безнадежности, пациент как бы «покоряется» боли, что негативно сказывается на результатах лечения. Взаимосвязь между психоэмоциональным состоянием пациента и эффективностью терапии спикер проиллюстрировал на примере еще одного исследования. Группе пациентов с миофасциальным болевым синдромом был назначен определенный комплекс дыхательной гимнастики, которая, как известно, является одним из немедикаментозных методов восстановления

эмоционального равновесия. Результатом активного вовлечения пациентов в программу лечения стало существенное снижение показателей депрессии, тревожности и частоты возникновения ее наивысших проявлений – панических атак, а также уменьшение интенсивности боли, т.е. очевидное улучшение как психологического, так и физического компонентов качества жизни.

Итак, при лечении неспецифических болей крайне важно:

- Информировать пациента о доброкачественном характере боли и высокой вероятности ее разрешения.
- Избегать постельного режима.
- Сохранять активный образ жизни.
- Облегчать боль:
  - назначением НПВП;

- назначением миорелаксантов (особенно при отсутствии эффекта от НПВП).

Если 4-8-недельная терапия окажется неэффективной, рекомендовано комбинированное лечение (мультидисциплинарный подход) при условии, что причина боли не вызывает сомнений.

Далее докладчик напомнил аудитории *основные принципы лечения скелетно-мышечной боли*. Согласно междисциплинарному консенсусу, на *первом этапе*, т.е. на этапе диагностики и старт-терапии необходимо:

1. Исключить красные флаги.
2. Оценить характер и выраженность боли.
3. Оценить противопоказания к назначению НПВП.

Назначить:

- при ВАШ>4 – НПВП;
- при болезненном мышечном спазме – НПВП + миорелаксанты;
- при ВАШ<4 – НПВП местно ± парацетамол до 3 г/сут.

При наличии противопоказаний к НПВП и ВАШ>4 – трамадол ± парацетамол или парацетамол + НПВП местно.

На *втором этапе*, при оценке эффективности терапии по визуально-аналоговой шкале боли через 7 дней:

- при ВАШ<1 анальгетическую терапию прекращают, боль считается купированной;
- при хорошем эффекте, т.е. снижении интенсивности боли на 50% и более терапию продолжают до купирования боли;
- при недостаточном эффекте, т.е. при снижении интенсивности боли от 20 до 50% и выраженном локальном воспалении рекомендовано локальное введение глюкокортикоидов ± местный анестетик;
- при недостаточном эффекте и наличии болезненного мышечного спазма добавляют миорелаксанты;
- при отсутствии эффекта, т.е.

при снижении интенсивности боли менее чем на 20% от исходной следует заменить НПВП.

На *третьем этапе*, при оценке эффективности терапии по ВАШ через 7-28 дней:

- при ВАШ<1 анальгетическую терапию прекращают, боль считается купированной;
- при хорошем эффекте, т.е. снижении интенсивности боли на 50% и более терапию продолжают до купирования боли;
- при недостаточном эффекте, т.е. при снижении интенсивности боли от 20 до 50% следует пересмотреть диагностическую концепцию, назначить консультации невролога, ревматолога, физиотерапевта; рассмотреть возможность дополнительных методов лечения;
- если эффект недостаточен, но диагноз верен – добавить трамадол ± парацетамол.

Чтобы не допустить хронификации боли во время эпизода острой боли крайне важно:

- быстро и эффективно купировать боль;
- обязательно обсудить с пациентом стратегии лечения и доброкачественный характер болевого синдрома (если это действительно так);
- вовлечь пациента в процесс купирования боли – подключить продуктивные копинг-стратегии (ориентация на преодоление боли, достижение позитивного результата, оптимизм).

Для быстрого и эффективно купирования боли используют НПВП. Одним из наиболее широко известных и часто применяемых НПВП является ибупрофен. Первый патент на ибупрофен был получен в Великобритании в 1962 году, после клинических испытаний препарат был зарегистрирован под торговым названием Бруфен® и с тех пор ибупрофен применя-

ют более чем в 120 странах мира. Механизм действия и профиль безопасности ибупрофена хорошо изучены, его эффективность клинически апробирована, что отражено более чем в 10 000 научных публикаций. Ибупрофен входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. Список обновляется каждые 2 года, но, наряду с ацетилсалициловой кислотой и парацетамолом, ибупрофен неизменно сохраняет свои позиции одного из трех важнейших неопиоидных средств для купирования боли. На фармацевтическом рынке Казахстана представлена и пролонгированная форма ибупрофена – Бруфен® Ретард 800 мг, который при однократном приеме 2-х таблеток позволяет контролировать длительные боли в течение суток. Бруфен® Ретард рекомендован к приему в раннее вечернее время, в 8 часов вечера, что является очень удобной для пациента схемой. Препарат оказывает пролонгированное действие благодаря технологии «умного высвобождения» активного вещества из гелевой матрицы таблетки. При контакте с жидкой средой желудка на поверхности таблетки начинает образовываться гель. При этом действующее вещество, т.е. ибупрофен, в процессе продвижения таблетки по ЖКТ постепенно высвобождается из образовавшегося геля. Затем таблетка распадается на части; поверхность, на которой образуется гель, увеличивается, а ибупрофен продолжает высвобождаться из геля на протяжении всего ЖКТ, обеспечивая пролонгацию действия.

Спикер подчеркнул, что при выборе НПВП для купирования боли важно учитывать не только длительность действия лекарственного средства, но и его безопасность. Благоприятный профиль безопасности Бруфен® Ретард подтверждают данные исследований: относительный риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и печени при терапии ибупрофеном ниже, чем при терапии рядом других НПВП, не-



существенным является и относительный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Далее выступающий продемонстрировал результаты еще одного исследования, свидетельствующего о высокой эффективности Бруфен® Ретард: терапия боли в нижней части спины с использованием Бруфен® Ретард 800 мг x 2 обеспечивала большее обезболивание и более высокие показатели подвижности, нежели терапия диклофенаком с пролонгированным высвобождением 100 мг. Кроме того, 73% пациентов отметили общее улучшение самочувствия, в том числе улучшение качества сна и повышение дневной активности на фоне лечения препаратом Бруфен® Ретард. Исследование подтвердило и хорошую переносимость Бруфен® Ретард, что очень важно при выборе НПВС для лечения хронических болевых синдромов. У 50% паци-

ентов, получавших диклофенак с замедленным высвобождением, наблюдались нежелательные явления со стороны ЖКТ, в то время как в группе, получавшей Бруфен® Ретард, такие явления наблюдались лишь в 13% случаев. Однако, назначая препарат, врачам необходимо помнить о недопустимости превышения максимальной суточной дозы, которая для ибупрофена составляет 2400 мг.

Подводя итог части доклада, посвященной ибупрофену, спикер сделал следующие выводы:

- Бруфен® Ретард имеет потенциально улучшенный профиль безопасности.
- Бруфен® Ретард удобен в применении, его рекомендуется принимать только раз в сутки.
- Фармакокинетический профиль Бруфен® Ретард представляет преимущество пациентам, страдающим от

ночных болей, в частности, при воспалительных болях, за счет концентрации в плазме крови.

- Уменьшенная частота приема способствует улучшению комплаентности пациента.

Данные особенности препарата позволяют считать Бруфен® Ретард одним из средств выбора на всех этапах терапии боли в спине.

Мультидисциплинарный подход к проблеме боли в спине, тщательность диагностики и использование различных методов – от фармакотерапии до немедикаментозного лечения с учетом личностных особенностей пациента – являются залогом ее успешного решения.

*Мойсеенко Людмила,  
педиатр, семейный врач,  
медицинский редактор Агентства  
Медицинского Маркетинга,  
Киев, Украина.*

# Бруфен® Ретард

## 800 мг Ibuprofen/Ибупрофен

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя

РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

от «01» марта 2021 г. № N037065

### Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (Листок-вкладыш)

#### Торговое наименование

Бруфен® Ретард

#### Международное непатентованное название

Ибупрофен

#### Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые оболочкой с пролонгированным высвобождением, 800 мг

#### Фармакотерапевтическая группа

Костно-мышечная система. Противовоспалительные и противоревматические препараты. Противовоспалительные и противоревматические препараты, нестероидные. Пропионовой кислоты производные. Ибупрофен.

Код АТХ M01A E01

#### Показания к применению

- в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства при лечении ревматоидного артрита (включая ювенильный ревматоидный артрит или болезнь Стилла), анкилозирующего спондилоартрита, остеоартрита и других неревматоидных (серонегативных) заболеваний суставов.

- при лечении несуставных ревматических заболеваний при перисуставных поражениях, таких как плечелопаточный периартрит (капсулит), бурсит, тендинит, тендовагинит и боли в пояснице; Бруфен® Ретард также можно применять при травмах мягких тканей, таких как растяжения и вывихи.

- для облегчения боли, от легкой до умеренной, такой как дисменорея, зубная и послеоперационная боль, и для симптоматического лечения головной боли, включая мигрень.

#### Перечень сведений, необходимых до начала применения

##### Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата
- реакции гиперчувствительности (приступ бронхиальной астмы, крапивница, ангионевротический отек или ринит) после приема ибупрофена, аспирина или других НПВП.
- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, ассоциированные с приемом НПВП, в анамнезе. Препарат Бруфен® Ретард не следует применять для лечения пациентов с имеющейся или перенесенной ранее рецидивирующей пептической язвой или желудочно-кишечным кровотечением (два или более отдельных эпизодов доказанного изъязвления или кровотечения).
- состояния, сопровождающиеся повышенным риском развития кровотечений или активное кровотечение
- тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA))
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин)
- последний триместр беременности
- период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

##### Необходимые меры предосторожности при применении

Поговорите со своим фармацевтом или врачом, если у Вас инфекция.

##### Общие меры предосторожности

Как и другие НПВП препарат Бруфен® Ретард может скрывать признаки инфекций, таких как жар и боль. Поэтому возможно, что препарат Бруфен® Ретард может отложить соответствующее лечение инфекции, что может привести к увеличению риска осложнения. Это наблюдалось при пневмонии, вызванной бактериями, и бактериальных кожных инфекциях, связанных с ветряной оспой. Если вы принимаете это лекарство во время инфекции, а симптомы инфекции сохраняются или ухудшаются, немедленно обратитесь к врачу.

**Пациенты пожилого возраста.** У пожилых людей чаще наблюдаются нежелательные реакции на НПВП, особенно желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут быть летальными.

**Пациенты детского возраста.** Существует риск нарушения функции почек у детей и подростков с обезвоживанием.

**Желудочно-кишечное кровотечение, образование язвы и перфорация.** Ибупрофен следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим пептическую язву и другие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, так как эти состояния могут обостриться. Следует избегать одновременного назначения ибупрофена и других НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), из-за повышенного риска образования язв или кровотечений. Пациенты, особенно пожилого возраста, с заболеваниями ЖКТ в анамнезе должны

сообщать о любых необычных абдоминальных симптомах (особенно о желудочно-кишечном кровотечении) на начальных этапах лечения.

С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, получающим сопутствующее лечение препаратами, которые могут увеличивать риск развития язвы или кровотечения, как, например, пероральные кортикостероиды, антикоагулянты, такие как варфарин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или антиромбоцитарные препараты, как, например, ацетилсалициловая кислота/аспирин. В случае развития желудочно-кишечного кровотечения или язвы у пациента, получающего ибупрофен, препарат следует отменить.

**Респираторные расстройства.** С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, страдающим бронхиальной астмой, хроническим ринитом или аллергическими заболеваниями, а также пациентам, имеющим данные заболевания в анамнезе, поскольку сообщалось, что ибупрофен может вызывать бронхоспазм, крапивницу, ангионевротический отек у таких пациентов.

**Нарушение функции сердца, почек и печени.** С осторожностью следует назначать ибупрофен пациентам, имеющим нарушение функции сердца, почек и печени, поскольку применение НПВП может привести к ухудшению функции почек.

**Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания.** Ибупрофен следует назначать с осторожностью пациентам с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией в анамнезе. Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью (II-III функциональный класс по критериям NYHA), диагностированной ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий и/или цереброваскулярными заболеваниями назначать ибупрофен следует после тщательного анализа ситуации, а также следует избегать применения высоких доз ибупрофена (2400 мг в сутки).

Тщательный анализ ситуации также необходим перед началом длительной терапии ибупрофеном пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение), особенно в случае необходимости приема высоких доз ибупрофена (2400 мг в сутки).

**Нарушения со стороны почек** С осторожностью следует начинать лечение ибупрофеном у пациентов со значительной дегидратацией. Существует риск развития почечной недостаточности, особенно у детей и подростков с дегидратацией и у лиц пожилого возраста.

**Асептический менингит.** В редких случаях у пациентов, получавших ибупрофен, наблюдался асептический менингит.

**Дерматологические эффекты.** Очень редко при применении НПВП сообщалось о развитии серьезных кожных реакций включая эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Был зарегистрирован острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP) при применении ибупрофен содержащих продуктов. Прием ибупрофена следует прекратить при первом появлении сыпи на коже, повреждении слизистой оболочки или любых других признаков гиперчувствительности.

В исключительных случаях, ветряная оспа может быть причиной серьезных инфекционных осложнений со стороны кожи и мягких тканей.

**Гематологические эффекты.** Ибупрофен, подобно другим НПВП, может угнетать агрегацию тромбоцитов и удлинять время кровотечения у здоровых людей.

**Маскировка симптомов, скрытых инфекций.** Как и другие НПВП, Бруфен® Ретард может маскировать симптомы инфекционного заболевания, которое может привести к задержке начала соответствующего лечения и тем самым осложнить течение заболевания. Это наблюдалось при бактериальной внегоспитальной пневмонии и бактериальных осложнениях ветряной оспы. Когда Бруфен® Ретард применяют при повышении температуры тела или для облегчения боли при инфекции, рекомендуется проводить мониторинг инфекционного заболевания. В условиях лечения вне медицинским учреждением пациент должен обратиться к врачу, если симптомы сохраняются или усиливаются.

**Взаимодействия с лекарственными препаратами.** Следует быть осторожным при одновременном назначении со следующими препаратами из-за возможного лекарственного взаимодействия у некоторых пациентов:

- гипотензивные средства, бета-блокаторы и диуретики
- сердечные гликозиды
- холестирамин
- литий
- метотрексат
- циклоспорин
- мифепристон
- другие анальгетики и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2
- аспирин (ацетилсалициловая кислота)
- кортикостероиды
- антикоагулянты
- хинолоновые антибиотики
- сульфонилмочевины
- антиромбоцитарные средства и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)
- такролимус
- зидовудин
- аминогликозиды
- экстракты лекарственных трав
- ингибиторы СYP2C9



## Специальные предупреждения

### Во время беременности или лактации

Следует избегать применение препарата Бруфен® Ретард во время беременности или в период кормления грудью. Препарат Бруфен® Ретард не следует применять в конце (последние три месяца) беременности и должны приниматься только в первые шесть месяцев беременности по рекомендации вашего врача.

### Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Бруфен® Ретард могут вызвать головокружение или сонливость. Если препарат Бруфен® Ретард влияют на вас таким образом, вам необходимо отказаться от вождения транспортным средством и управление потенциально опасными механизмами.

## Рекомендации по применению

Наименьшая эффективная доза должна использоваться в течение кратчайшего периода времени, необходимого для облегчения симптомов. Если у вас есть инфекция, немедленно обратитесь к врачу, если симптомы (такие как лихорадка и боль) сохраняются или ухудшаются.

**Взрослые и дети старше 18 лет:** две таблетки принимают в виде разовой суточной дозы, желательно ранним вечером, задолго до отхода ко сну. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая большим количеством жидкости, не разжевывая, не разламывая, не разгрызая и не рассасывая, чтобы избежать возникновения чувства дискомфорта в ротовой полости и раздражения в горле. При тяжелых или острых состояниях общая суточная доза может быть увеличена до трех таблеток, разделенных на два приема.

**Дети:** не рекомендуется для детей младше 18 лет.

**Пациенты пожилого возраста:** пожилые люди подвержены повышенному риску серьезных последствий развития нежелательных реакций. Если назначение НПВП необходимо, следует использовать самую низкую эффективную дозу и в течение как можно более короткого периода времени. Во время терапии НПВП необходим постоянный мониторинг для исключения развития желудочно-кишечного кровотечения. Если нарушена почечная или печеночная функция, дозировку необходимо определять индивидуально.

## Способ применения

Для приема внутрь. Пациентам с чувствительным желудком рекомендуется принимать Бруфен® Ретард с пищей. При приеме сразу после еды, начало действия препарата Бруфен® Ретард может быть замедленно. Препарат предпочтительно принимать с пищей или после еды.

### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

#### Симптомы

У большинства пациентов при превышении дозы ибупрофена симптомы проявлялись в течение 4–6 часов.

Наиболее часто сообщаемые симптомы передозировки включают тошноту, рвоту, боль в животе, вялость и сонливость, головную боль, шум в ушах, головокружение, судороги и потерю сознания. Значительная передозировка обычно переносится хорошо, если одновременно не применяются другие лекарственные препараты.

#### Лечение

Показано симптоматическое лечение.

## Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Ринит
	Редко	Асептический менингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия
	Редко	Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Бессонница, тревога
	Редко	Депрессия, спутанное сознание
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
	Нечасто	Парестезия, сонливость
	Редко	Неврит зрительного нерва
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушение зрения
	Редко	Токсическая невропатия зрительного нерва
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Нарушение слуха, шум в ушах, головокружение
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Бронхиальная астма, бронхоспазм, одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диспепсия, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, запор, мелена, рвота кровью, желудочно-кишечное кровотечение
	Нечасто	Гастрит, язва двенадцатиперстной кишки, язва желудка, язвенный стоматит, желудочно-кишечная перфорация
	Очень редко	Панкреатит
	Неизвестно	Обострение колита и болезни Крона

Гепатобилиарные нарушения	Нечасто	Гепатит, желтуха, нарушение функции печени
	Очень редко	Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Сыпь
	Нечасто	Крапивница, зуд, пурпура, ангионевротический отек
	Очень редко	Тяжелые формы кожных реакций (например, мультиформная эритема, буллезные реакции, включая синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Неизвестно	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром) Острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP) Реакция фоточувствительности
	Нечасто	Различные формы нефротоксичности, например тубулоинтерстициальный нефрит, нефротический синдром и почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость
	Редко	Отек
Нарушения со стороны сердца	Очень редко	Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Артериальная гипертензия

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

## Дополнительные сведения

### Состав лекарственного препарата

1 таблетка содержит

активное вещество – ибупрофен 800 мг,

**вспомогательные вещества:** ксантановая смола, повидон, кислота стеариновая, кремния диоксид коллоидный безводный, гипромеллоза 6 мПас, гипромеллоза 5 мПас, тальк, титана диоксид (Е 171), оболочка Oрасpray White M-1-7111B (гипромеллоза 2910, титана диоксид (Е 171))

### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки в форме подушки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

## Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из непрозрачной пленки поливинилхлоридной, ламинированной поливинилиденхлоридом и фольги алюминиевой.

По 2 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

## Срок хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности.

## Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Сведения о производителе

Производитель/упаковщик:

ФАМАР А.В.Е 7 Anthoussa Avenue, Anthoussa Attiki, 153 49, Греция

## Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмбХ, Фройндалье 9А, 30173 Ганновер, Германия

тел. +49 (0) 511 6750 3366, факс +49 (0) 511 6750 3566,

электронный адрес: [pv.qppv@abbott.com](mailto:pv.qppv@abbott.com).

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Абботт Казахстан» 050060 Республика Казахстан, г. Алматы,

ул. Ходжанова 92, офис 90, тел.: +7 7272447544, +7 7272447644,

e-mail: [pv.kazakhstan@abbott.com](mailto:pv.kazakhstan@abbott.com)

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-8-14

## Анализ ближайших и отдаленных исходов перимезенцефального субарахноидального кровоизлияния по данным госпитального регистра

А.А. Кулеш<sup>1,2</sup>, В.Е. Дробаха<sup>1</sup>, Ю.А. Нуриева<sup>1</sup>, В.В. Шестаков<sup>1</sup><sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 4

**Введение.** Перимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние (ПМСАК) составляет примерно половину всех случаев неаневризматического кровоизлияния, имеет типичный паттерн на компьютерной томографии (КТ) головного мозга и отличается благоприятным течением. При этом в отечественной литературе нет исследований, посвященных данной проблеме.

**Цель исследования:** изучить частоту встречаемости, клинические и КТ-особенности ПМСАК в сравнении с неаневризматическим неПМСАК по данным госпитального регистра регионального сосудистого центра.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 383 пациентов, прошедших лечение с диагнозом «спонтанное САК» в региональном сосудистом центре клинической больницы № 4 г. Перми в 2014–2019 гг. Всем больным проводилось стандартное обследование, в т.ч. КТ головного мозга и селективная дигитальная ангиография (ДСА). По распространенности САК на КТ пациенты разделены на группы ПМ-1 (изолированное препонтичное), ПМ-2 (традиционное) и ПМ-3 (диффузное). Оценка отдаленного исхода выполнялась при помощи телефонного интервью, а также по данным региональной электронной медицинской системы. **Результаты.** Из 383 пациентов с САК аневризмы выявлены у 350 пациентов (91,3 %). Неаневризматическое САК установлено у 20 больных (5,2 %), у 8 пациентов (2,1 %) – ПМСАК. Возраст пациентов в среднем составил 48 лет, преобладали женщины. Интенсивная головная боль в дебюте заболевания отмечалась у подавляющего большинства пациентов. Тошнота достоверно чаще наблюдалась у пациентов с ПМСАК (50 %) в сравнении с больными с неПМСАК (8,3 %). Потеря сознания имела место у каждого четвертого больного с ПМСАК и лишь у 8 % пациентов с неПМСАК. Неврологический статус пациентов также не отличался и характеризовался ясным сознанием, менингеальным синдромом (у 63 % пациентов с ПМСАК) при отсутствии очаговых симптомов. Уровень неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта NIHSS в среднем составил 0 баллов, тяжесть САК по шкале Ханта–Хесса в среднем соответствовала 2 баллам. На момент завершения лечения большинство пациентов не имели неврологического и функционального дефицита. По данным КТ у 4 пациентов (50 %) визуализировано ПМ-2, у 3 больных (38 %) – ПМ-3 и у одного больного – ПМ-1 (12 %). В среднем через 15 месяцев ни у одного из пролеченных пациентов не развилось повторного САК, больные не имели функциональных ограничений.

**Выводы.** В когорте 383 пациентов со спонтанным САК в сосудистом центре в Перми (Россия) в период 2014–2019 гг. частота ПМСАК составила 2,1 %, отмечены благоприятное течение и прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** перимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние, компьютерная томография, исход.

Для цитирования: Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Нуриева Ю.А., Шестаков В.В. Анализ ближайших и отдаленных исходов перимезенцефального субарахноидального кровоизлияния по данным госпитального регистра. Медицинский совет. 2020;(2):8–14. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-8-14.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Analysis of immediate and long-term outcomes of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage according to the hospital register data**



Aleksey A. Kulesh<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Victor E. Drobakha<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-8523-2692, e-mail: drobakha.v@gmail.com

Julia A. Nurieva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-2865-077X, e-mail: yulya.nuriewa@gmail.com

Vladimir V. Shestakov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6310-9316, e-mail: shvner@mail.ru

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 4; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia

**Introduction.** Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage (PMSAH) accounts for approximately half of all cases of non-aneurysmal hemorrhage, has a typical pattern on computed tomography (CT) of the brain, and favorable clinical course. Moreover, in the domestic literature there are no studies devoted to this problem.

The purpose of the study: to study the frequency of occurrence, clinical and CT features of PMSAH in comparison with non-aneurysmal non-PMSAH according to the hospital register of the regional stroke center.

**Materials and methods.** The data of 383 patients who underwent treatment with a diagnosis of spontaneous SAH in the regional stroke center of Perm Clinical Hospital № 4 in 2014–2019 were analyzed. All patients underwent a standard examination, including CT of the brain and digital selective angiography (DSA). According to the pattern of SAH on CT, patients are divided into the groups PM-1 (isolated preptine), PM-2 (traditional) and PM-3 (diffuse). Evaluation of the long-term outcome was carried out using a telephone interview, as well as according to the regional electronic medical system.

**Results.** Of 383 patients with SAH, aneurysms were identified in 350 patients (91,3 %). Non-aneurysmal SAH was found in 20 patients (5,2 %), in 8 patients (2,1 %) – PMSAH. The age of patients averaged 48 years, women predominated. Intense headache in the onset of the disease was observed in the vast majority of patients. Nausea was significantly more often observed in patients with PMSAP (50 %) compared with patients with non-PMSAP (8,3 %). Loss of consciousness occurred in every fourth patient with PMSAP and only 8 % of patients with non-PMSAH. The neurological status of the patients also did not differ and was characterized by a normal consciousness, meningeal syndrome (in 63 % of patients with PMSAH) in the absence of focal symptoms. The level of neurological deficit according to NIHSS averaged 0 points, the severity of SAH on the Hunt-Hess scale averaged 2 points. At the time of completion of treatment, most patients did not have a neurological and functional deficit. According to CT, in 4 patients (50 %), PM-2 was visualized, in 3 patients (38 %) – PM-3, and in one patient – PM-1 (12 %). On average, after 15 months, none of the treated patients developed repeated SAH, patients did not have functional limitations.

**Conclusions.** This study for the first time made it possible to characterize the approximate frequency of occurrence, clinical and CT picture, as well as the long-term prognosis of PMSAH in a cohort of patients from a large regional stroke center in Russia.

**Keywords:** *perimesencephalic subarachnoid hemorrhage, computed tomography, outcome.*

For citation: Kulesh A.A., Drobakha V.E., Nurieva Ju.A., Shestakov V.V. Analysis of immediate and long-term outcomes of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage according to the hospital register data. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2020;(2):8–14. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-8-14.

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

## Введение

Перимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние (ПМСАК) впервые описано в 1985 г. как кровоизлияние, расположенное по центру непосредственно перед средним мозгом без паренхиматозного и внутрижелудочкового распространения и ангиографических признаков аневризмы. van Gijn J. и колл. обратили внимание на благоприятное течение заболевания [1]. С момента данного описания основные представления о ПМСАК не изменились, хотя были уточнены некоторые механизмы патогенеза, КТ-картина и долгосрочный прогноз.

Известно, что 10–15 % случаев САК имеют неаневризматический характер [2]. ПМСАК занимает 5,6 % в структуре спонтанного САК (половина всех случаев неаневризматического кровоизлияния) с заболеваемостью около 0,5 на 100 000 пациентов в год [3]. Считается, что реальная распространенность мо-

жет быть выше за счет пациентов, не обращающихся за медицинской помощью. Этиология и патогенез ПМСАК до конца не установлены. Наиболее убедительной является венозная гипотеза заболевания. Метаанализ, выполненный в 2016 г. A. Rouchaud и соавт. (334 пациента с ПМСАК и 554 больных с аневризматическим САК), продемонстрировал, что у пациентов с ПМСАК в два раза чаще наблюдается примитивный вариант венозного дренажа через вену Розенталя по сравнению с пациентами с аневризматическим кровоизлиянием [4].

В отечественной литературе проблема ПМСАК не освещена. Так, при анализе публикаций, представленных в электронной научной библиотеке «elibrary», по запросу «перимезенцефальное кровоизлияние» или «перимезенцефальное кровоизлияние» не обнаружено ни одной работы. Тем не менее данные пациенты регулярно встречаются

в рутинной клинической практике, что определяет необходимость актуализации информации о причинах, клинической и КТ-картине, а также отдаленных исходах при ПМСАК в российской популяции.

## Материалы и методы

### Общие сведения о пациентах

Проанализированы данные 383 пациентов, прошедших лечение с диагнозом «спонтанное субарахноидальное кровоизлияние» в региональном сосудистом центре клинической больницы № 4 г. Перми в период с 2014 по 2019 г. Всем пациентам, проводилось стандартное обследование, предусмотренное порядком и стандартом оказания медицинской помощи. КТ головного мозга выполнялась на аппарате GE Optima CT660 (128 срезов) в режиме спирального сканирования,pitch-фактор 1,2, коллимация срезов 2,5–5 мм с реконструкцией по 0,625 мм, кернель D30f. Нативную КТ выпол-

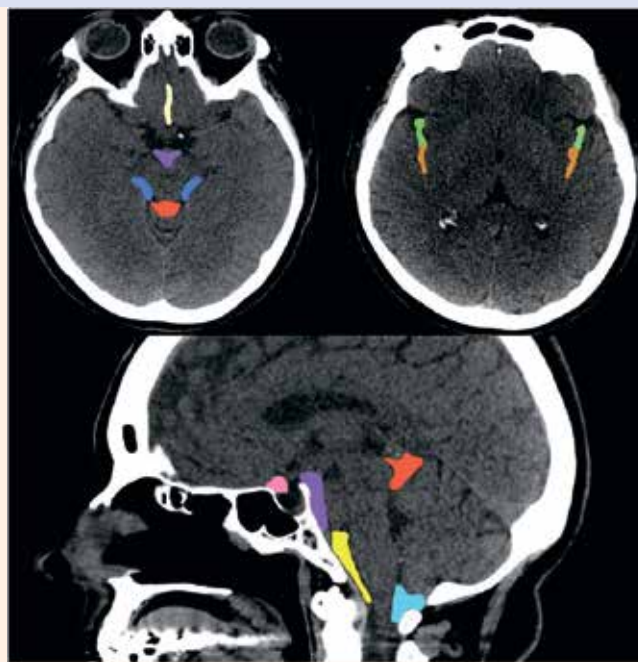
няли с параметрами сканирования 140 кВ, 320–360 мАс. Зона сканирования охватывала область от основания до свода черепа. Всем больным выполнялась ДСА.

Критериями установления ПМСАК явились:

1. Проведение первичной КТ головного мозга без контрастного усиления в течение первых 72 часов от начала заболевания.
2. Центральная зона кровоизлияния локализуется непосредственно перед средним мозгом или мостом, с возможным распространением крови во все перимезенцефальные цистерны, область большого затылочного отверстия, проксимальную часть передней межполушарной цистерны и базальную часть Silvioевой щели (рис. 1).
3. Отсутствует полное заполнение передней межполушарной щели. За исключением незначительного количества, кровь не распространяется до латеральных отделов Silvioевой щели.
4. Нет явного внутрижелудочкового кровоизлияния. Допустимо незначительное количество крови с признаками седиментации в полостях задних рогов боковых желудочков и четвертом желудочке [5–7].

КТ-классификация ПМСАК выполнялась в соответствии с подходом, предложенным В. Atchie с соавт. (2019). Пациенты разделены на три группы: ПМ-1 (наименее выраженное кровоизлияние, локализуемое исключительно в препонтинной цистерне – «изолированное»), ПМ-2 (паттерн кровоизлияния не ограничен препонтинным пространством, но соответствует изложенным выше критериям – «традиционное») и ПМ-3 (центр кровоизлияния в препонтинной цистерне, но оно распространяется через межполушарную и Silvioеву щель на конвекситальную поверхность головного мозга – «диффузное»).

Оценка отдаленного исхода



- препонтинная цистерна
- обводная цистерна
- церебромедулярная цистерна
- хиазмальная цистерна
- межножовая цистерна
- цистерна четверохолмия
- проксимальные отделы Silvioевых щелей
- дистальные отделы Silvioевых щелей
- межполушарная щель

Рисунок 1. КТ-анатомия ликворных цистерн

осуществлялась при помощи телефонного опроса или (если это не удалось) на основании медицинских записей в региональной информационно-аналитической медицинской системе «ПроМед».

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия Хи-квадрат. В таблицах представлена медиана и межквартильный интервал.

### Результаты

Из 383 пациентов с САК аневризмы различных локализаций выявлены у 350 больных (91,3 %). У 13 пациентов (3,4 %) аневризматический характер САК не был полностью исключен ввиду летального исхода до выполнения ДСА. Неанев-

ризматическое САК установлено у 20 больных (5,2 %), у 8 пациентов (2,1 %) оно имело перимезенцефальный паттерн.

Сравнительная характеристика пациентов с ПМСАК и неПМСАК представлена в табл. 1.

Как представлено в табл. 1, возраст пациентов обеих подгрупп в среднем составил 48 лет, преобладали женщины. Головная боль в дебюте заболевания отмечалась у подавляющего большинства больных и характеризовалась высокой интенсивностью. У двух пациентов с ПМСАК (25 %) для купирования цефалгии использовались опиоидные анальгетики. Примечательно, что тошнота достоверно чаще наблюдалась у пациентов с ПМСАК в сравнении с больными с неПМСАК. Потеря сознания имела место у каждого четвертого больного с ПМСАК и лишь у 8 % пациентов с неПМСАК, хотя различия не имели статистической значимости. У пациентов обеих

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ПМСАК и неПМСАК

Показатель	ПМСАК (n = 8)	неПМСАК (n = 12)	p-level	Показатель	ПМСАК (n = 8)	неПМСАК (n = 12)	p-level
Возраст, лет	48,1 ± 14,6 [от 30 до 76 лет]	47,8 ± 15,8 [от 23 до 83 лет]	ns	Атаксия, абс. (%)	2 (25)	3 (25)	ns
Женщины/мужчины, абс., (%)	5 (62,5)/3 (37,5)	7 (58)/5 (42)	ns	Дизартрия, абс. (%)	0	2 (16,6)	ns
Характеристика острого периода заболевания				Шкала Ханга-Хесса, баллы	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,5)	ns
Головная боль, абс. (%)	8 (100)	11 (91,6)	ns	Шкала NIHSS при вы- писке, баллы	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	ns
ВАШ, баллы	8,0 (6,0–9)	8,0 (7,5–9,0)	ns	Модифицированная шкала Рэнкин при вы- писке, баллы	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	ns
Тошнота, абс. (%)	4 (50)	1 (8,3)	0,035	Нимодипин, абс. (%)	6 (75)	12 (100)	ns
Рвота, абс. (%)	4 (50)	4 (33,3)	ns	Опиоидные анальгетики, абс. (%)	2 (25)	1 (8,3)	ns
Судороги, абс. (%)	1 (12,5)	1 (8,3)	ns	Длительность лечения, дни	15,5 (13,0–22,0)	14,0 (12,0–19,0)	ns
Потеря сознания, абс. (%)	2 (25)	1 (8,3)	ns	Характеристика отдаленных исходов			
Систолическое АД, мм рт. ст.	125,0 (120,0– 160,0)	135,0 (130,0– 150,0)	ns	Число пациентов на повторном визите, абс. (%)	8 (100)	8 (67)	ns
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 (75,0–85,0)	80,0 (80,0–90,0)	ns	Срок до повторной оценки, мес.	15,25 (9,0–23,25)	17 (5,5–37,0)	ns
Шкала комы Глазго, баллы	15,0 (14,5–15,0)	15,0 (15,0–15,0)	ns	Умерло пациентов, абс. (%)	0	0	-
Шкала NIHSS при поступлении, баллы	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–1,5)	ns	Повторное САК, абс. (%)	0	0	-
Менингеальный синдром, абс. (%)	5 (62,5)	11 (96,1)	ns	Внутричерепные кровоизлияния, кроме САК, абс. (%)	0	0	-
Парезы, абс. (%)	1 (12,5)	1 (8,3)	ns	Ишемические события (ОНМК, ОКС, ТЭЛА и др.), абс. (%)	0	0	-
Нарушение чувстви- тельности, абс. (%)	0	0	-	Прием антитромбо- тических препаратов, абс. (%)	1 (12,5)	1 (8,3)	ns
Афазия, абс. (%)	0	1 (8,3)	ns	Модифицированная шкала Рэнкин, баллы	0,0 (0,0–1,0)	0,5 (0,0–1,0)	ns
Неглект, абс. (%)	0	0	-				
Глазодвигательные нарушения, абс. (%)	1 (12,5)	1 (8,3)	ns				

**Примечание.** ПМСАК – перимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние, неПМСАК – неперимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние, абс. – абсолютная величина, ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли, АД – артериальное давление, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – Шкала инсульта Национального института здоровья, САК – субарахноидальное кровоизлияние, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС – острый коронарный синдром, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ns – различия статистически не значимы.

Таблица 2. Описание 8 случаев ПМСАК

№	Возраст	Пол	Симптомы в дебюте	Ханг-Хесс	Срок лечения в днях	mRS при выписке	Срок повторной оценки в месяцах	ВЧК/ВМК/САК/ИИ	mRS в динамике
1	56	ж	ГБ, рвота, потеря сознания, атаксия	1	12	1	7,5	нет	0
2	30	м	ГБ, МС, нистагм	2	29	0	56	нет	0
3	50	ж	ГБ, МС, страбизм	3	18	1	6,5	нет	1
4	54	ж	ГБ, рвота, потеря сознания, МС гемипарез	3	16	1	37	нет	1
5	76	м	ГБ, рвота, МС атаксия	2	20	3	20	нет	1
6	34	ж	ГБ	2	12	0	5,5	нет	0
7	46	м	ГБ, МС	2	12	1	17	нет	0
8	39	ж	ГБ	2	10	1	3	нет	0

**Примечание.** ГБ – головная боль, МС – менингеальный синдром, mRS – модифицированная шкала Рэнкин, ВЧК – внутричерепное кровоизлияние, ВМК – внутримозговое кровоизлияние, САК – субарахноидальное кровоизлияние, ИИ – ишемический инсульт.

Таблица 3. КТ-паттерны пациентов с ПМСАК

Зона	Пациент							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Препонтинная цистерна	+	+	+	+	+	+	+	+
Межнужковая цистерна	+	+	+	+	+	-	+	+
Обводная цистерна	+	-	+	+	+	-	-	+
Церебромедуллярная цистерна	-	-	-	+	-	-	-	-
Хиазмальная цистерна	-	-	-	+	+	-	+	+
Цистерна четверохолмия	-	-	+	+	+	-	-	-
Проксимальные отделы сильвиевых щелей	-	-	+	+	+	-	-	+
Дистальные отделы сильвиевых щелей	-	-	+	+	+	-	-	-
Межполушарная щель	+	-	-	+	+	-	-	-
Паттерн	ПМ-2	ПМ-2	ПМ-3	ПМ-3	ПМ-3	ПМ-1	ПМ-2	ПМ-2

подгрупп при поступлении в стационар зафиксировано нормальное артериальное давление. Неврологический статус также не отличался и характеризовался ясным сознанием, менингеальным синдромом (у 63 % пациента с ПМСАК), отсутствием (за исключением нескольких больных) парезов, чувствительных расстройств, афазии и поражения черепных нервов. При этом у каждого четвертого пациента с ПМСАК и 8,3 % больных с неПМСАК выявлена атаксия. Уровень неврологического дефицита по NIHSS в среднем составил 0 баллов. Тяжесть САК по шкале Ханта – Хесса в обеих группах в среднем соответствовала 2 баллам. Нимодипин получали 75 % больных с ПМСАК и все пациенты с неПМСАК. Среднее время лечения в стационаре составило 14 дней в группе неПМСАК и 15 дней в группе ПМСАК. На момент завершения лечения большинство пациентов не имели неврологического и функционального дефицита.

Подробное описание 8 пациентов с ПМСАК представлено в табл. 2. КТ-паттерны пациентов с ПМСАК представлены в табл. 3 и на рис. 2. У 4 пациентов (50 %) визуализировано ПМ-2, у 3 больных (38 %) – ПМ-3, тогда как лишь у одного больного зафиксировано ПМ-1 (12 %).

В подгруппе пациентов с ПМСАК удалось связаться с 7 из 8 пациентов, сведения еще об одном больном получены из региональной электронной медицинской системы. Средний срок повторной оценки составил 15 месяцев, все пациенты

живы, ни у кого не развился повторный инсульт. По истечении обозначенного срока больные не имели функциональных нарушений. Столь же хорошие исходы в среднем через 17 месяцев наблюдались и в группе неПМСАК.

### Обсуждение

При анализе данных госпитального регистра регионального сосудистого центра частота встречаемости ПМСАК в структуре САК составила 2,1 %, что более чем в два раза ниже, чем представлено в исследовании

М. Flaherty и соавт. (США, 2005). Данные различия мы связываем с особенностями формирования выборки, т.к. в региональный сосудистый центр часть пациентов поступили из первичных сосудистых отделений для выполнения ДСА и/или нейрохирургического вмешательства. Это могло привести к увеличению доли больных с аневризматическим САК.

Следует отметить, что у всех пациентов аневризматический характер САК исключен при помощи ДСА. Необходимость проведения инвазивной ангиографии при диагностике ПМСАК активно обсуждается в литературе. Так, аневризма в вертебробазилярном бассейне выявляется у 4,1 % пациентов с перимезенцефальным паттерном кровоизлияния [8]. Ввиду возможности получения ложноотрицательных результатов КТ-ангиографии некоторые эксперты рекомендуют выполнение как минимум одной ДСА [8, 9]. В круп-

ном исследовании R. Dalyai и соавт. (2013) при проведении повторной ДСА 118 пациентам с ПМСАК не выявлено ни одной аневризмы [10], что указывает на нецелесообразность динамического обследования [10]. С другой стороны, выполненный L. Mensing и соавт. (2018) анализ показал, что проведение КТ-ангиографии (при условии высокого качества изображений и их оценки опытным нейрорадиологом) является предпочтительным диагностическим подходом. При появлении нового неврологического дефицита повторная ангиография может быть рассмотрена для исключения аневризмы перфоранта или диссекции [11]. В действующих рекомендациях по ведению пациентов с САК европейского инсультного общества указано, что проведение ДСА при ПМСАК целесообразно, если первоначальная КТ-ангиография недостаточно убедительна или имеются сомнения по поводу перимезенцефального характера кровоизлияния, тогда как в ситуации неПМСАК КТ-ангиография или ДСА обязательно должны быть выполнены повторно [12].

Средний возраст обследованных пациентов составил 48 лет, отмечено преобладание женского пола. В обзоре данных более чем 200 работ по ПМСАК, выполненном

L. Mensing и соавт. (2018), средний возраст развития заболевания составил 53 года, при этом доля женщин соответствовала 42 % [11].

Ведущим симптомом заболевания служила головная боль, для

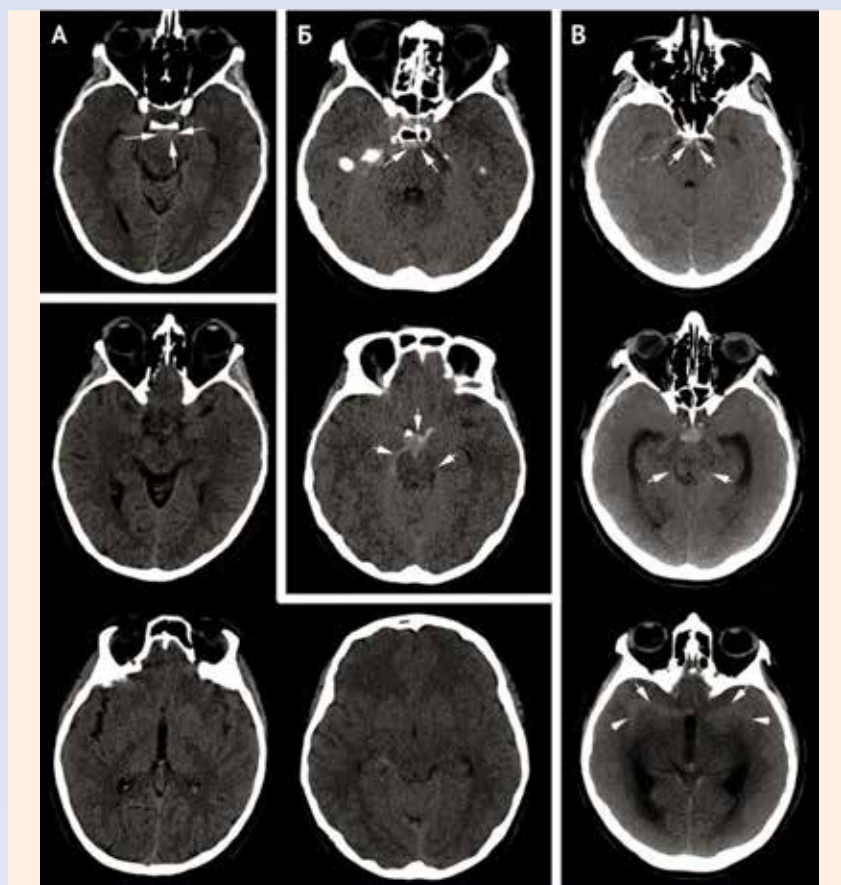


купирования которой у четверти пациентов пришлось прибегнуть к использованию опиоидных анальгетиков. Наиболее частыми отклонениями при неврологическом осмотре выступали менингеальный синдром и атаксия, что в большинстве случаев определило нулевой результат NIHSS и в среднем 2 балла по шкале Ханта–Хесса. Полученные данные соответствуют представлению об относительно нетяжелом клиническом течении заболевания. Так, по данным L. Mensing и соавт., дебют кровоизлияния, как правило, представлен внезапной интенсивной (громоподобной) головной болью (86 % больных), которая у 75 % пациентов сопровождается тошнотой и рвотой; транзиторные очаговые симптомы имеют место в 9 % случаев.

Единственной клинической особенностью ПМСАК в сравнении с неПМСАК явилась более высокая частота встречаемости тошноты, что может быть связано с локализацией кровоизлияния. Примечательно, что в 2005 г. В. Caesar и соавт. описали клинический случай 28-летнего пациента с ПМСАК, у которого тошнота и рвота явились ведущим клиническим проявлением заболевания [13]. У каждого четвертого больного с ПМСАК в дебюте заболевания имела место утрата сознания, что чаще, чем принято считать (4 % больных) [11].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости назначения нимодипина для профилактики вазоспазма при ПМСАК. Показано, что вазоспазм, оцененный при помощи транскраниальной доплерографии, имеет место у половины пациентов с ПМСАК, оставаясь при этом клинически незначимым [14]. В проанализированной нами выборке препарат получали 3/4 больных. По мнению L. Mensing и соавт. (2018), пациентам с ПМСАК профилактика отсроченной церебральной ишемии не требуется.

Осложнений заболевания в обследованной группе пациентов не зафиксировано, хотя известно, что основным ранним осложнением служит острая обструктивная ги-



**Рисунок 2.** Паттерны ПМСАК на КТ  
а – ПМ-1, б – ПМ-2, в – ПМ-3

дроцефалия (при заполнении всех перимезенцефальных цистерн), которая наблюдается у 14 % пациентов, но лишь в 3 % случаев является клинически значимой (сопровождается угнетением сознания в течение первых суток). Редким осложнением ПМСАК выступает развитие лакунарных инфарктов ствола головного мозга, а также повреждение черепных нервов (обонятельного и глазодвигательных) [11].

Известно, что тяжесть клинического течения неаневризматического САК зависит от его распространенности: риск осложнений наиболее высок при диффузном кровоизлиянии. В исследовании В. Atchie и соавт. (2019, данные регистра инсультного центра за 3 года, США) включались пациенты с неаневризматическим неконвексимальным САК, имеющим перимезенцефальный или диффузный паттерн на КТ, выполненной в первые 3 суток (n = 39). Авторами продемонстрировано, что изолирован-

ное препонтильное кровоизлияние характеризуется наиболее благоприятным клиническим течением, тогда как большее распространение крови (даже в рамках допустимых диагностическими критериями границ), а также диффузное САК ассоциированы с большей тяжестью клинических проявлений, в т.ч. с развитием гидроцефалии и симптомного вазоспазма [15]. При анализе КТ головного мозга у 4 пациентов (50 %) визуализировано ПМ-2, у 3 больных (38 %) – ПМ-3, тогда как лишь у одного больного зафиксировано ПМ-1 (12 %).

Рецидивов САК за время лечения пациентов также не наблюдалось. Повторное кровоизлияние в стационаре описано лишь у 3 из более чем 1 220 проанализированных в литературе случаев ПМСАК, но убедительно документировано лишь у одной 57-летней больной, получавшей антикоагулянты и антиагреганты по поводу острого коронарного синдрома [16]. При

выписке из стационара 99 % пациентов имеют результат модифицированной шкалы Рэнкин 0–2 балла [8, 17–23], что отмечено и в нашей работе.

В среднем через 15 месяцев ни у одного из пролеченных пациентов не развилось повторного САК, больные не имели функциональных ограничений, и лишь одну пациентку беспокоила головная боль, что совпадает с известными данными. Ожидаемая продолжительность жизни при ПМСАК сопоставима с популяцией в целом. Повторное ПМСАК через 12 лет после первоначального эпизода достоверно описано лишь у одного пациента [6]. В отдаленном периоде пациенты, как правило, не имеют функциональных нарушений [24], тем не менее в среднем через 7,5 лет у 62 % больных имеются такие симптомы, как

головная боль, головокружение, раздражительность и забывчивость [25]. Никто из обследованных нами пациентов не предъявлял жалоб когнитивного спектра.

Ограничения, которые нужно принимать во внимание при интерпретации результатов исследования, представлены малым числом пациентов с ПМСАК, неоднородностью их популяции (перевод из других стационаров), ретроспективным характером исследования и отсутствием нейропсихологического тестирования в отдаленном периоде.

### Заключение

Таким образом, настоящее исследование впервые позволило охарактеризовать примерную частоту встречаемости, клиническую и КТ-картину, а также долгосрочный прогноз при ПМСАК в когор-

те пациентов крупного регионального сосудистого центра в России. ПМСАК составляет 2,1 % в структуре САК, средний возраст пациентов 48 лет. Основным клиническим проявлением заболевания служит интенсивная головная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой. Неврологический статус характеризуется отсутствием очаговых симптомов. На момент завершения лечения большинство пациентов не имеют неврологического и функционального дефицита. По данным КТ у 4 пациентов (50 %) визуализировано традиционное ПМ, у 3 больных (38 %) – диффузное ПМ и у одного больного – изолированное ПМ (12 %). В среднем через 15 месяцев ни у одного из пролеченных пациентов не развилось повторного САК, больные не имели функциональных ограничений.

### Список литературы:

1. Van Gijn J., van Dongen K.J., Vermeulen M., Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985;35(4):493–497. doi: 10.1212/wnl.35.4.493.
2. Boswell S., Thorell W., Gogela S., Lyden E., Surdell D. Angiogram-negative subarachnoid hemorrhage: outcomes data and review of the literature. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):750–757. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.02.001.
3. Flaherty M.L., Haverbusch M., Kissela B., Kleindorfer D., Schneider A., Sekar P., Moomaw C.J., Sauerbeck L., Broderick J.P., Woo D. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(6):267–271. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.07.004.
4. Rouchaud A., Lehman V.T., Murad M.H., Burrows A., Cloft H.J., Lindell E.P., Kallmes D.F., Brinjikji W. Nonaneurysmal Perimesencephalic Hemorrhage Is Associated with Deep Cerebral Venous Drainage Anomalies: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neuroradiol*. 2016;37(9):1657–1663. doi: 10.3174/ajnr.A4806.
5. Rinkel G.J., Wijdicks E.F., Vermeulen M., Ramos L.M., Tanghe H.L., Hasan D., Meiners L.C., van Gijn J. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *Neuroradiol*. 1991;12(5):829–834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1711111>
6. Rinkel G.J., van Gijn J., Wijdicks E.F. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke*. 1993;24:1403–1409. doi: 10.1161/01.str.24.9.1403.
7. Brinjikji W., Kallmes D.F., White J.B., Lanzino G., Morris J.M., Cloft H.J. Inter- and intraobserver agreement in CT characterization of nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiol*. 2010;31(6):1103–1105. doi: 10.3174/ajnr.A1988.
8. Andaluz N., Zuccarello M. Yield of further diagnostic work-up of cryptogenic subarachnoid hemorrhage based on bleeding patterns on computed tomographic scans. *Neurosurgery*. 2008;62(5):1040–1046; discussion 1047. doi: 10.1227/01.neu.0000325865.22011.1f.
9. Bashir A., Mikkelsen R., Sørensen L., Sunde N. Non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: When is a second angiography indicated? *Neuroradiol J*. 2018;31(3):244–252. doi: 10.1177/1971400917743100.
10. Dalyai R., Chalouhi N., Theofanis T., Jabbour P.M., Dumont A.S., Gonzalez L.F., Gordon D.S., Thakkar V., Rosenwasser R.H., Tjoumakaris S.I. Subarachnoid hemorrhage with negative initial catheter angiography: A review of 254 cases evaluating patient clinical outcome and efficacy of short- and long-term repeat angiography. *Neurosurgery*. 2013;72(4):646–652. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182846de8.
11. Mensing L.A., Vergouwen M.D.I., Laban K.G., Ruigrok Y.M., Velthuis B.K., Algra A., Rinkel G.J.E. Perimesencephalic Hemorrhage A Review of Epidemiology, Risk Factors, Presumed Cause, Clinical Course, and Outcome. *Stroke*. 2018;49(6):1363–1370. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019843.
12. Steiner T., Juvela S., Unterberg A., Jung C., Forsting M., Rinkel G., European Stroke Organization. European stroke organisation guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93–112. doi: 10.1159/000346087.
13. Caesar B., Middleton P.M., Watkins L.D. Sudden Onset of Vomiting as a Presentation of Perimesencephalic Subarachnoid Haemorrhage. *Eur J Emerg Med*. 2005;12(4):185–187. doi: 10.1097/00063110-200508000-00007.





14. Prat D., Goren O., Bruk B., Bakon M., Hadani M., Harnof S. Description of the Vasospasm Phenomena Following Perimesencephalic Nonaneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Biomed Res Int.* 2013;2013:371063. doi: 10.1155/2013/371063.
15. Atchie B., McGraw C., McCarthy K., van Vliet R., Frei D., Bennett A., Bartt R., Orlando A., Wagner J., Bar-Or D. Comparing Outcomes of Patients With Idiopathic Subarachnoid Hemorrhage by Stratifying Perimesencephalic Bleeding Patterns. *Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(9):2407–2413. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.032.
16. van der Worp H.B., Fonville S., Ramos L.M., Rinkel G.J. Recurrent perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during antithrombotic therapy. *Neurocrit Care.* 2009;10(2):209–212. doi: 10.1007/s12028-008-9160-1.
17. Maslehaty H., Barth H., Petridis A.K., Doukas A., Maximilian Mehdorn H. Special features of subarachnoid hemorrhage of unknown origin: a review of a series of 179 cases. *Neurol Res.* 2012;34(1):91–97. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000025.
18. Canneti B., Mosqueira A.J., Nombela F., Gilo F., Vivancos J. Spontaneous subarachnoid hemorrhage with negative angiography managed in a stroke unit: clinical and prognostic characteristics. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(11):2484–2490. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.011.
19. Alén J.F., Lagares A., Lobato R.D., Gómez P.A., Rivas J.J., Ramos A. Comparison between perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage caused by posterior circulation aneurysms. *J Neurosurg.* 2003;98(3):529–535. doi: 10.3171/jns.2003.98.3.0529.
20. Schwartz T.H., Solomon R.A. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery.* 1996;39(3):433–440. doi: 10.1097/00006123-199609000-00001.
21. Velthuis B.K., Rinkel G.J., Ramos L.M., Witkamp T.D., van Leeuwen M.S. Perimesencephalic hemorrhage: exclusion of vertebrobasilar aneurysms with CT angiography. *Stroke.* 1999;30(5):1103–1109. doi: 10.1161/01.str.30.5.1103.
22. Van Calenbergh F., Plets C., Goffin J., Velghe L. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: prevalence of perimesencephalic hemorrhage in a consecutive series. *Surg Neurol.* 1993;39(4):320–323. doi: 10.1016/0090-3019(93)90014-r.
23. Lago A., López-Cuevas R., Tembl J.I., Fortea G., Górriz D., Aparici F., Parkhutik V. Short- And Long- Term Outcomes in Non-Aneurysmal Non-Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol Res.* 2016;38(8):692–697. doi: 10.1080/01616412.2016.1200306.
24. Kapadia A., Schweizer T.A., Spears J., Cusimano M., Macdonald R.L. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: diagnosis, pathophysiology, clinical characteristics, and long-term outcome. *World Neurosurg.* 2014;82(6):1131–1143. doi: 10.1016/j.wneu.2014.07.006.
25. Greebe P., Rinkel G.J. Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(4):1222–1224. doi: 10.1161/01.STR.0000260093.49693.7a.

#### Информация об авторах:

*Кулеш Алексей Александрович*, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Региональный сосудистый центр государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

*Дробаха Виктор Евгеньевич*, к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; e-mail: drobakha.v@gmail.com

*Нуриева Юлия Айдаровна*, ординатор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; e-mail: yulya.nuriewa@gmail.com

*Шестаков Владимир Васильевич*, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; e-mail: shvnerv@mail.ru

#### Information about the authors:

*Aleksey A. Kulesh*, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; head of the Neurology Department for patients with acute cerebral circulation disorders, Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai “City Clinical Hospital No. 4”; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

*Victor E. Drobakha*, Cand. Of Sci. (Med), associate professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; e-mail: drobakha.v@gmail.com

*Julia A. Nurieva*, resident of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; e-mail: yulya.nuriewa@gmail.com

*Vladimir V. Shestakov*, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; e-mail: shvnerv@mail.ru

УДК 616.831-031.81+616.12]-085.27  
DOI: 10.22141/2224-0713.6.84.2016.83120

# Нейрометаболическая коррекция кардиоцеребральных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии



С.М. Кузнецова, М.С. Егорова  
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Резюме.** Статья посвящена ведению пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Показано место цитиколина в комплексном лечении хронических цереброваскулярных заболеваний. Проведен комплексный анализ курсового влияния цитиколина на эмоционально-мнестические функции, мозговое кровообращение, биоэлектрическую активность головного мозга, морфофункциональное состояние сердца и межсистемные взаимосвязи у больных пожилого возраста с церебральным атеросклерозом. В комплексном клинико-неврологическом исследовании с применением препарата цитиколина Кванил (табл. 500 мг № 30, «КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД») приняли участие 30 больных с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й ст. Было показано, что под влиянием курсового приема препарата Кванил активизируются когнитивные функции (повышается внимание, улучшается краткосрочная и долговременная память) и улучшается эмоциональная сфера (снижается уровень реактивной и личностной тревожности), происходит положительная реорганизация биоэлектрической активности головного мозга. Препарат оказывает вазоактивное действие на церебральную гемодинамику, гармонизирует симпато-парасимпатическое взаимоотношение.

**Ключевые слова:** хроническое нарушение мозгового кровообращения, когнитивные функции, биоэлектрическая активность мозга, гемодинамика, цитиколин.

Kuznetsova S.M., Yehorova M.S.

State Institution «Institute of Gerontology named after D.F. Chebotariov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Neurometabolic correction of cardiocerebral disorders in vascular encephalopathy

**Summary.** The article deals with the management of patients with chronic disorders of cerebral circulation. The place of citicoline in the combination treatment of chronic cerebrovascular diseases is shown. Comprehensive analysis was performed on the impact of citicoline on the emotional and mnestic functions, cerebral blood flow, brain bioelectrical activity, morphofunctional heart condition and intersystem relationship in elderly patients with cerebral atherosclerosis. The multicenter clinical and neurological study with the use of Quamil, a citicoline preparation, involved 30 patients with atherosclerotic dyscirculatory encephalopathy degree 1–2. It was shown that under the influence of Quamil administration, there is an activation of cognitive functions (increased attention, short-term and long-term memory) and improvement of the emotional sphere (reduced level of reactive and personal anxiety), a positive reorganization of brain bioelectrical activity. The drug has a vasoactive effect on cerebral hemodynamics, harmonizes sympathetic-parasympathetic relationship.

**Key words:** chronic cerebrovascular accident, cognitive functions, brain bioelectrical activity, hemodynamics, citicoline.

### Введение

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из главных причин смерти и инвалидизации населения в развитых странах. Согласно традиционным представлениям, дис-

циркуляторная энцефалопатия (ДЭ) относится к хроническим формам нарушений мозгового кровообращения. По современным представлениям, ДЭ – это синдром хронического прогрессирующего многоочагового

или диффузного поражения головного мозга различной этиологии, проявляющийся разнообразными неврологическими, нейропсихологическими и психическими нарушениями, который развивается в



результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [1, 6, 15].

Патогенез ДЭ является сложным и многофакторным процессом. В его основе лежит ишемия мозга. Ишемия сопровождается снижением уровня высокоэнергетических фосфатов, увеличением возбуждающих аминокислот, накоплением ионов кальция внутри нейронов, морфофункциональным нарушением клеточных мембран, накоплением свободных радикалов и нейромедиаторным дисбалансом [10, 23, 25]. При ДЭ наиболее часто поражаются гиппокамп, таламус, перикаллозальные области, чечевичеобразное ядро, некоторые участки теменной и височной коры, т.е. отделы мозга, которые в большей степени ответственны за формирование эмоционально-мнестических процессов и вегетативных функций [3, 5, 17].

Лечение ДЭ представляет одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии. При определении стратегии терапии ДЭ необходимо учитывать гетерогенность патогенеза ДЭ и использовать препараты с мультимодальным действием [11, 13, 25].

Значительный вклад в терапевтические и реабилитационные стратегии ДЭ внесла систематизация структуры биохимического каскада, возникающего при ишемии мозга. Особое место в этом биохимическом каскаде занимает нарушение содержания и обмена нейротрансмиттерных систем – ацетилхолина, дофамина, серотонина и др. Применение препаратов, корригирующих нейромедиаторный обмен в центральной нервной системе, значительно повысило эффективность терапии цереброваскулярных заболеваний [2, 20, 26].

При хронических цереброваскулярных заболеваниях с целью нейропротекции используется препарат цитиколин. Цитиколин состоит из цитидина и холина – участвует в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида. ЦДФ-холин является донором холина в

биосинтезе нейромедиатора ацетилхолина [12]. Цитиколин улучшает мнестические функции у пациентов с болезнью Альцгеймера за счет увеличения синтеза ацетилхолина. Цитиколин повышает экспрессию антиапоптозного гена Bcl-2 после церебральной ишемии. При ишемии головного мозга происходит снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к деполяризации мембран, нарушению нейромедиаторного обмена и фосфолипидов. Цитиколин уменьшает потерю фосфолипидов, снижает образование полиненасыщенных жирных кислот, повышает энергетическое обеспечение головного мозга [7, 8, 26].

Продемонстрировано нейропротекторное действие цитиколина при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. Цитиколин улучшает репарацию после ишемического повреждения нейронов и повышения содержания ацетилхолина и дофамина [22]. Препарат является нормальным клеточным метаболитом, обладает антиоксидантными, мембраностабилизирующими свойствами, нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы [24].

Цитиколин приводит к мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга у пациентов с инсультом, тем самым улучшая функциональное восстановление после острого ишемического инсульта. Увеличение содержания эндотелиальных прогениторных клеток в периферической крови, индуцированное цитиколином, ассоциировано с лучшим функциональным исходом у пациентов, перенесших острый ишемический инсульт [21].

В Кокрейновском обзоре, включающем 14 исследований с участием 884 пожилых пациентов с разнообразными мнестическими нарушениями, проведен клинико-нейропсихологический анализ действия цитиколина. В соответствии с полученными результатами продемонстрирована высокая эффективность цитиколина в улучшении памяти, поведения и эмоционального фона [25].

У пациентов пожилого возраста прием цитиколина в течение 6 недель приводил к значительному повышению содержания в лобной доле (передней части поясной извилины коры головного мозга) фосфокреатинина (+17 %), бета-нуклеозидтрифосфатов, в основном АТФ, в головном мозге (+14 %) и увеличению отношения фосфокреатинина к неорганическому фосфату (+32 %) по данным фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии [9, 14, 18].

Таким образом, многочисленные фундаментальные исследования доказывают эффективность цитиколина в защите от повреждений нейронов и в восстановлении нейрометаболизма мозга при различных цереброваскулярных заболеваниях.

Однако при проведении детального анализа клинико-функциональных данных о механизмах действия цитиколина обращает на себя внимание тот факт, что оценка эффективности действия этого препарата базируется преимущественно на динамике показателей психоэмоциональных, мнестических функций, состояния церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга. К сожалению, ни в одном исследовании не определяется действие цитиколина на системную и коронарную гемодинамику. Учитывая, что у больных с церебральным атеросклерозом происходит не только патологическая реорганизация функционально-биохимического состояния мозга, но и трансформация кардиоцеребральных взаимосвязей, в определении механизмов действия цитиколина информативным является и анализ влияния цитиколина на кардиоцеребральные взаимосвязи.

Исходя из вышеуказанного, целесообразно проведение комплексного анализа влияния цитиколина на функциональное состояние мозга и сердца и их взаимосвязи.

Цель настоящей работы: комплексный анализ курсового влияния цитиколина на эмоционально-мнестические функции, мозговое кровообращение, биоэлектрическую

активность головного мозга, морфо-функциональное состояние сердца и межсистемные взаимосвязи у больных пожилого возраста с церебральным атеросклерозом.

**Материалы и методы**

В комплексном клиничко-неврологическом исследовании приняли участие 30 больных (16 женщин, 14 мужчин) с атеросклеротической ДЭ 1–2-й ст. Средний возраст исследуемой группы составил  $58,3 \pm 3,4$  года. Критериями исключения служили: инсульт, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, инфаркт миокарда, приобретенные пороки сердца. До и после курсового приема препарата Кванил всем больным проводили комплексное клиничко-неврологическое и нейропсихологическое обследование, включающее:

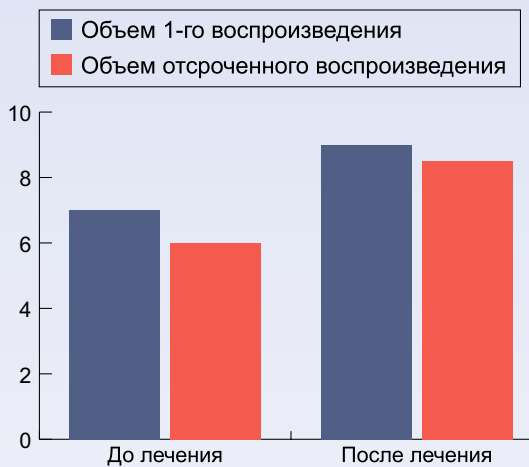
- оценку кратковременной слуховой памяти (тест запоминания 10 слов А.Р. Лурия);
- определение устойчивости внимания (корректирующая проба Бурдона);
- оценку уровня тревожности (шкала Спилбергера – Ханина);
- определение состояния когнитивных функций (краткая шкала оценки психического статуса Mini Mental State Examination (MMSE));
- оценку умственной работоспособности по Крепелину;
- биохимический анализ крови, липидограмму, коагулограмму;
- электроэнцефалографию (ЭЭГ) (показатели интенсивности основных ритмов ЭЭГ и частоты альфа-ритма) на аппарате Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Япония);
- исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на приборе Toshiba Aplio 300;
- электрокардиографию с оценкой вариабельности ритма сердца (с помощью аппарата Schiller AT-10 plus);



**Рисунок 1.** Динамика показателей шкалы MMSE (баллы) у больных дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й ст. под влиянием терапии препаратом Кванил

**Таблица 1.** Динамика состояния больных дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й ст. под влиянием терапии препаратом Кванил по показателям шкалы MMSE (процент пациентов)

Пациенты	До лечения	После лечения
Без когнитивных нарушений	30	70
С начальными когнитивными нарушениями	70	30



**Рисунок 2.** Динамика показателей теста Лурия у больных дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й ст. под влиянием терапии препаратом Кванил

- трансторакальную эхокардиографию (Toshiba Aplio 300).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0.

Общая продолжительность наблюдения за пациентом составила 90 дней от начала приема лекарственного средства Кванил производства «КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД» (Индия) (цитиколин, таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг). Пациент принимал препарат по 500 мг (1 табл.) 2 раза в день.

**Результаты и обсуждение**

Одним из проявлений хронической ишемии мозга являются эмоционально-мнестические изменения. В 1993 году V.C. Natchinsky предложил термин «сосудистые когнитивные расстройства» (англ. vascular cognitive impairment) для обозначения нарушений высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии. Различные шкалы, тесты и опросники являются способом объективизации субъективных показателей для



стандартизации оценки общего и неврологического статуса пациента, динамики восстановления тех или иных функций у конкретного больного либо для определения результативности лечебных мероприятий или реабилитационных программ [19].

Учитывая нейрометаболическое действие препарата Кванил, проведен анализ влияния препарата на нейропсихологическое состояние у больных ДЭ 1–2-й ст.

Шкала MMSE используется во всем мире для определения состояния когнитивных функций. Так, на фоне курсового применения препарата Кванил статистически достоверно увеличивается количество баллов по шкале MMSE у больных ДЭ 1–2-й ст., а также уменьшается количество пациентов с начальными когнитивными нарушениями (рис. 1, табл. 1).

Установлено, что под влиянием препарата Кванил отмечается улучшение кратковременной и долговременной памяти (рис. 2).

У больных ДЭ 1–2-й ст. курсовой прием препарата Кванил вызывает статистически достоверное снижение реактивной и личностной тревоги (табл. 2).

У больных церебральным атеросклерозом Кванил вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга, характеризующуюся статистически достоверным снижением мощности в отдельных областях мозга в диапазоне медленных ритмов на фоне увеличения мощности альфа-1-, альфа-2-ритмов. Так, Кванил статистически достоверно уменьшает мощность в диапазоне дельта-ритма в затылочной и височной областях 2 полушарий. В то же время в лобной и центральной областях правого и левого полушария статистически достоверно снижается мощность в диапазоне тета-ритма. У больных ДЭ 1–2-й ст. под влиянием препарата Кванил регистрируется изменение мощности в диапазоне альфа-1-, альфа-2-ритмов: увеличивается мощность в диапазоне альфа-1-ритма в лобной, центральной и височной областях двух

Таблица 2. Динамика показателей шкалы тревожности Спилбергера–Ханина у больных дисциркуляторной энцефалопатией 1–2-й ст. под влиянием терапии препаратом Кванил (процент пациентов)

Тип и выраженность тревожности		До лечения	После лечения
Реактивная тревожность	Низкая	7	33
	Умеренная	70	60
	Высокая	23	7
Личностная тревожность	Низкая	3	20
	Умеренная	33	47
	Высокая	63	33

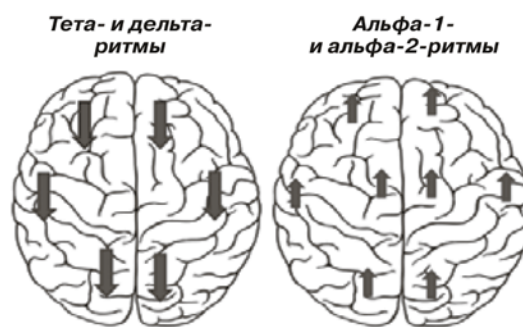


Рисунок 3. Динамика мощности основных ритмов ЭЭГ у больных с ДЭ 1–2-й ст. под влиянием курсового лечения препаратом Кванил

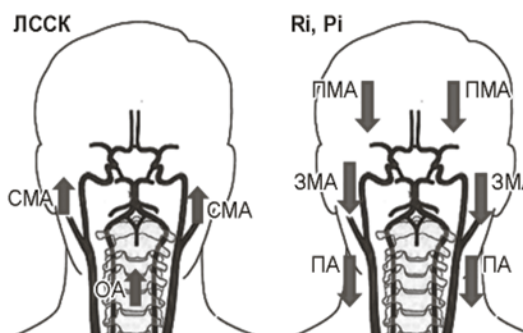


Рисунок 4. Динамика ЛССК, Ri, Pi в отдельных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов

Примечания: Pi – пульсационный индекс; Ri – индекс резистентности.

полушарий и мощность в диапазоне альфа-2-ритма в центральной и затылочной областях (рис. 3).

У больных ДЭ 1–2-й ст. Кванил не оказывает статистически достоверного влияния на мощность в диапазоне быстрых ритмов ЭЭГ – бета-1-, бета-2- и на частоту альфа-ритма.

Изменения мощности основных ритмов ЭЭГ у больных ДЭ под влиянием препарата Кванил свидетельствуют о том, что препарат улучшает функциональное состояние подкорковых структур мозга, активизирует таламокортикальные связи, что подтверждается ростом мощности в диапазоне альфа-1- и альфа-2-ритмов и ее снижением в диапазоне

медленных ритмов.

Принимая во внимание то, что структура и мощность основных ритмов ЭЭГ в определенной степени обусловлена состоянием церебральной гемодинамики, был проведен анализ изменения показателей мозгового кровотока в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов. Установлено, что у больных ДЭ под влиянием препарата Кванил статистически достоверно увеличивается линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в двух средних мозговых (СМА), задних мозговых (ЗМА) и основной артерии (ОА) и статистически достоверно снижает-

Таблица 3. Показатели ЛССК у больных ДЭ 1–2-й ст. до и после лечения препаратом Кванил

Сосуды	Правый каротидный и вертебробазилярный бассейны		Левый каротидный и вертебробазилярный бассейны	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОСА	75,95 ± 4,12	83,31 ± 3,92	82,31 ± 3,75	88,42 ± 3,53
ВСА	72,34 ± 2,83	72,72 ± 2,78	73,13 ± 3,47	74,45 ± 3,98
ПА	43,61 ± 3,13	47,03 ± 3,35	44,26 ± 4,85	46,27 ± 3,21
СМА	96,87 ± 4,34	108,18 ± 6,16	100,04 ± 4,26	111,23 ± 3,92
ЗМА	58,29 ± 4,73	66,28 ± 5,98	56,72 ± 4,72	63,27 ± 3,62
ПМА	83,23 ± 5,06	88,81 ± 4,41	86,66 ± 4,77	91,22 ± 4,52
ОА	53,90 ± 4,14	63,78 ± 4,46		

Примечания: ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия.

Таблица 4. Показатели Рi у больных ДЭ 1–2-й ст. до и после лечения препаратом Кванил

Сосуды	Правый каротидный и вертебробазилярный бассейны		Левый каротидный и вертебробазилярный бассейны	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОСА	1,55 ± 0,12	1,58 ± 0,10	1,39 ± 0,08	1,44 ± 0,09
ВСА	0,90 ± 0,06	0,86 ± 0,08	0,83 ± 0,05	0,82 ± 0,07
ПА	1,05 ± 0,06	1,12 ± 0,06	1,09 ± 0,04	1,11 ± 0,07
СМА	0,79 ± 0,03	0,75 ± 0,06	0,79 ± 0,04	0,72 ± 0,06
ЗМА	0,75 ± 0,03	0,77 ± 0,04	0,74 ± 0,04	0,75 ± 0,05
ПМА	0,83 ± 0,03	0,73 ± 0,04	0,79 ± 0,03	0,50 ± 0,05
ОА	0,76 ± 0,05	0,80 ± 0,06		

Таблица 5. Показатели Ri у больных ДЭ 1–2-й ст. до и после лечения препаратом Кванил

Сосуды	Правый каротидный и вертебробазилярный бассейны		Левый каротидный и вертебробазилярный бассейны	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОСА	0,72 ± 0,02	0,72 ± 0,02	0,76 ± 0,02	0,70 ± 0,02
ВСА	0,57 ± 0,02	0,55 ± 0,03	0,58 ± 0,02	0,54 ± 0,03
ПА	0,69 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,67 ± 0,03	0,63 ± 0,03
СМА	0,56 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,51 ± 0,02
ЗМА	0,55 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,51 ± 0,02
ПМА	0,56 ± 0,02	0,51 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,50 ± 0,02
ОА	0,56 ± 0,02	0,54 ± 0,02		

Таблица 6. Динамика интракардиальной и системной гемодинамики у пациентов с ДЭ 1–2-й ст. на фоне лечения препаратом Кванил

Показатель	До лечения	После лечения	Нормальные значения
Систолическое АД офисное, мм рт.ст.	128 ± 10	124 ± 10	До 140
Диастолическое АД офисное, мм рт.ст.	78 ± 12	72 ± 12	До 90
ЧСС, уд/мин	68 ± 12	64 ± 11	60–90
КДО, мл	125,50 ± 6,75	130,6 ± 5,7	60–193
КСО, мл	44,50 ± 2,67	47,29 ± 2,41	40–65
УО, мл	72,58 ± 5,42	83,45 ± 5,37	60–100
ОПСС, кПа•с•л–1	1780,25 ± 61,25	1550,30 ± 65,42	1200–1700
СИ, л/мин•м2	2,73 ± 0,60	2,89 ± 0,30	2,5–4,0
МОК, л/мин	4,68 ± 1,30	4,75 ± 1,20	4–6,5
ФВ, %	59,6 ± 1,2	64,7 ± 1,3	55–60

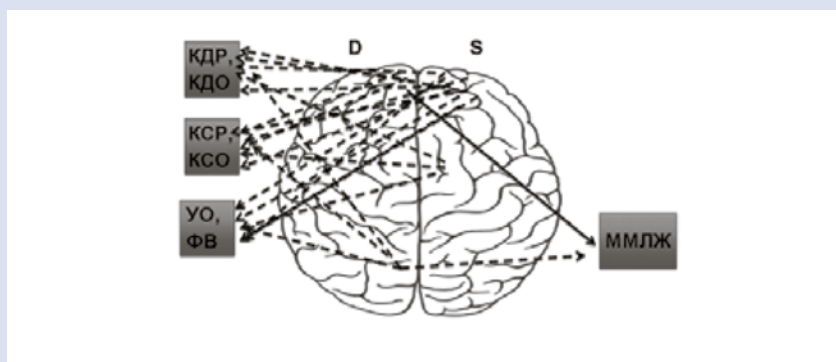
Примечания: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.



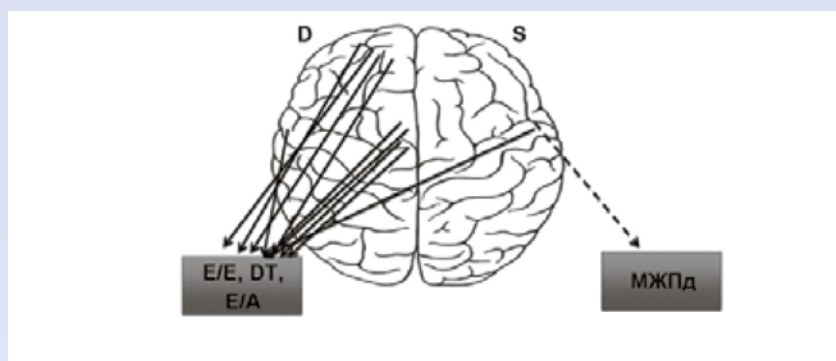
ся периферическое сопротивление в передней мозговой (ПМА), позвоночной артерии (ПА), ЗМА (рис. 4, табл. 3–5). Итак, Кванил не относится к вазоактивным препаратам, но улучшает мозговой кровоток, вероятно, за счет нейрометаболического действия у больных с ДЭ 1–2-й ст. под влиянием курсового лечения препаратом Кванил статистически достоверно увеличивается линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в двух средних мозговых (СМА), задних мозговых (ЗМА) и основной артерии (ОА) и статистически достоверно снижается периферическое сопротивление в передней мозговой (ПМА), позвоночной артерии (ПА), ЗМА (рис. 4, табл. 3–5). Итак, Кванил не относится к вазоактивным препаратам, но улучшает мозговой кровоток, вероятно, за счет нейрометаболического действия.

Анализ морфофункционального состояния сердца у больных ДЭ 1–2-й ст. показал, что основные показатели интракардиальной и системной (конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический (КСО), ударный объем (УО), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), сердечный индекс (СИ), минутный объем крови (МОК) и фракция выброса (ФВ)) гемодинамики на фоне лечения препаратом Кванил не изменялись и находились в пределах нормальных значений (табл. 6).

Для оценки влияния препарата Кванил на вегетативный статус был проведен анализ variability ритма сердца (ВРС) до и после применения данного препарата. Исследование variability ритма сердца является одним из наиболее информативных методов оценки вегетативного статуса. Нарушения ВРС могут рассматриваться в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. При анализе исходных данных до лечения препаратом Кванил у больных ДЭ 1–2-й ст. отмечено снижение спектральных показателей, в частности низкочастотных



**Рисунок 5.** Структура корреляционных связей между морфофункциональным состоянием сердца и биоэлектрической активностью головного мозга у больных с ДЭ 1–2-й ст. до курсового лечения препаратом Кванил



**Рисунок 6.** Структура корреляционных связей между морфофункциональным состоянием сердца и биоэлектрической активностью головного мозга у больных с ДЭ 1–2-й ст. после курсового лечения препаратом Кванил

колебаний (НЧ) ( $603 \pm 113$ , нормальное значение –  $1170 \pm 416$ ) и высокочастотных колебаний (ВЧ) ( $573 \pm 87$ , норма –  $975 \pm 203$ ), что может свидетельствовать о недостаточной суммарной ВРС. Данное уменьшение общей ВРС может быть связано не только с ростом симпатической активности, но и с ослаблением всех вегетативных влияний на сердце. Необходимо отметить, что при этом показатель НЧ/ВЧ до лечения препаратом Кванил был выше нормальных значений ( $2,3 \pm 0,2$  при норме  $1,5–2,0$ ), что характерно для смещения симпато-парасимпатического баланса в сторону превалирования симпатического отдела центральной нервной системы и активизации подкоркового парасимпатического центра. Следует подчеркнуть, что после курсового лечения препаратом Кванил у больных ДЭ 1–2-й ст. показатель НЧ/ВЧ нормализовался ( $НЧ/ВЧ = 1,9 \pm 0,3$ ).

Кванил – препарат с выраженным парасимпатическим действием за счет активизации холинергиче-

ских систем. У больных ДЭ Кванил вызвал изменение временной структуры ритма сердца: увеличился триангулярный индекс, характеризующий общую мощность спектра и являющийся маркером парасимпатической активности вегетативной нервной системы (до лечения –  $121 \pm 18$ , после –  $153 \pm 22$ ). Эти изменения при спектральном и временном анализе ВРС свидетельствуют о гармонизации симпато-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы у данной категории больных после лечения препаратом Кванил.

После установления типа влияния препарата Кванил на церебральную гемодинамику, биоэлектрическую активность головного мозга, структурно-функциональное состояние сердца и системную гемодинамику целесообразно провести анализ состояния межсистемных взаимосвязей до и после приема препарата Кванил. Выполнен корреляционный анализ показателей мощности основных ритмов ЭЭГ и

характеристик морфофункционального состояния сердца и системной гемодинамики. Статистически достоверные связи установлены только в отношении мощности дельта-ритма. Отмечается некоторая асимметрия количества корреляционных связей мощности дельта-ритма с показателями морфофункционального состояния сердца и системной гемодинамики. Мощность дельта-ритма в лобной области правого и левого полушария, центральной области левого полушария отрицательно коррелирует ( $r = -0,77$ ;  $-0,63$ ) со структурно-функциональными показателями сердца (конечно-диастолический (КДР), конечно-систолический размер (КСР), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ)) и показателями системной гемодинамики (КДО, КСО, ФВ, УО) (рис. 5). Так, количество корреляционных связей с мощностью дельта-ритма в правом полушарии составляет 14, в левом – 24.

После курсового приема препарата Кванилл происходит резкая реорганизация структуры корреляционных связей, характеризующаяся нивелированием корреляционных связей с мощностью дельта-ритма в левом полушарии и констатацией только одной корреляционной связи мощности дельта-ритма в височной области со структурно-функциональным состоянием сердца (с диаметром МЖП (МЖПд) –  $r = -0,76$ ). У больных с ДЭ 1–2-й ст. в правом

полушарии мощность дельта-ритма в лобной, центральной и височной областях положительно коррелирует ( $r = 0,81$ ) только с показателями диастолической дисфункции левого желудочка (DT, E/A, E/E) (рис. 6).

Итак, под влиянием курсового приема препарата Кванилл у больных ДЭ 1–2-й ст. уменьшается общее количество корреляционных связей (до лечения – 38, после – 12) преимущественно за счет связей мощности дельта-ритма в левом полушарии, нивелируются парадоксальные связи мощности дельта-ритма с показателями структурно-функционального состояния сердца и системной гемодинамики. Такой тип реорганизации межсистемных взаимосвязей может свидетельствовать об уменьшении их «жесткости» и расширении автономности биоэлектрической активности головного мозга от структурно-функционального состояния сердца и системной гемодинамики.

### Выводы

1. У больных с ДЭ 1–2-й ст. под влиянием курсового приема препарата Кванилл (табл. 500 мг № 30, «КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД») активизируются когнитивные функции (повышаются внимание, краткосрочная и долговременная память) и улучшается эмоциональная сфера (снижается уровень реактивной и личностной тревожности).
2. Под влиянием курсового приема препарата Кванилл у пациентов с ДЭ 1–2-й ст. происходит положительная реорганизация биоэлектрической активности головного мозга, характеризующаяся снижением мощности медленных ритмов (в затылочной и височной области – в диапазоне дельта-ритма, в лобной и центральной области – тета-ритма) на фоне роста мощности в диапазоне альфа-ритма в отдельных областях двух полушарий.
3. У больных ДЭ 1–2-й ст. Кванилл оказывает вазоактивное действие на церебральную гемодинамику – увеличиваются скоростные показатели кровотока (ЛССК) и снижается периферическое сопротивление в отдельных сосудах каротидного (СМА) и вертебробазиллярного бассейна (ОА, ПА, ЗМА).
4. Кванилл, по данным спектрального и временного анализа ВРС, гармонизирует симпато-парасимпатическое взаимоотношение у пациентов с ДЭ 1–2-й ст.
5. Положительное влияние препарата Кванилл на клиническо-неврологическое состояние, нейропсихологические функции, церебральный кровоток, биоэлектрическую активность головного мозга и вариабельность ритма сердца дает основание рекомендовать включение данного препарата в схему комплексного лечения больных с ДЭ 1–2-й ст.

### Список литературы:

1. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 8.
2. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте // Неврологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 4-18.
3. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 4-11.
4. Евтушенко С.К. Кардионеврологические и нейрокардиологические синдромы // Мат-лы XII Международной конференции. – Судак, 2010. – С. 56-60.
5. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 232 с.
6. Камчатнов П.Р., Зайцев К.А., Денисов Д.Б. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности нейротрофической терапии // Consilium medicum. – 2011. – № 6.
7. Кузнецова С.М. Сердце и мозг: органы-мишени метаболической цитопротекции / С.М. Кузнецова, М.С. Егорова // Материалы международной научно-практической конференции «Сердце и мозг». – Севастополь, 2012.
8. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал. – 2007. – № 5 (12). – С. 45-50.
9. Ройтберт Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни сердечно-сосудистой системы: Учебное пособие для системы послевузовской подготовки врачей. – М.: БИНОМ, 2003. – 856 с.
10. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / Под ред. В.Ф. Фокина, И.Н. Боголеповой, Б. Гутника, В.И. Кобрин, В.В. Шульговского. – М.: Научный мир, 2009. – 836 с.

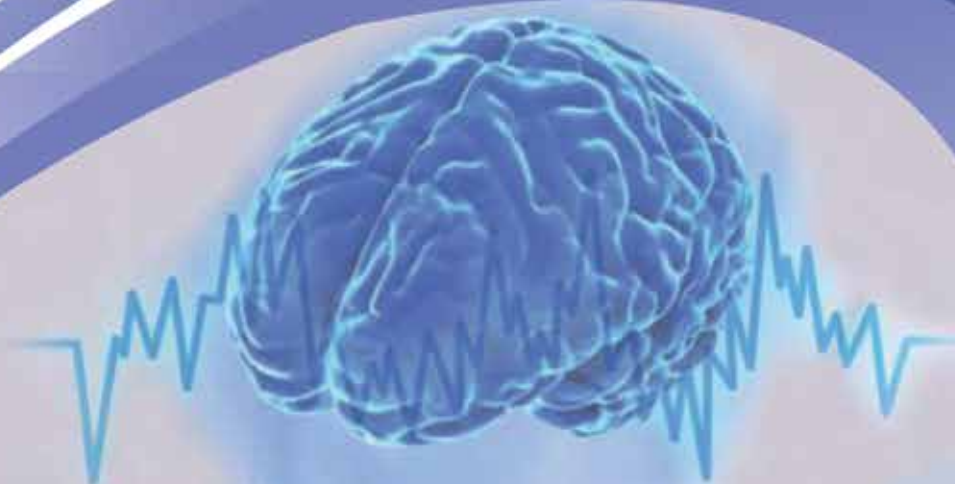


# КВАНИЛ®

Цитиколин 500 мг

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- ✓ инсульт и его последствия;
- ✓ черепно-мозговая травма и ее последствия;
- ✓ когнитивные, чувствительные и двигательные неврологические расстройства, вызванные дегенеративными изменениями и сосудистыми нарушениями.



МНН: Цитиколин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. Способ применения и дозы. Рекомендованная доза составляет от 500 до 2000 мг в сутки (1–4 таблетки). Дозы препарата и срок лечения зависят от тяжести поражения мозга и устанавливаются врачом. Пациенты пожилого возраста не нуждаются в корректировке дозы. Побочные действия: аллергические реакции, крапивница, экзантема, покраснение кожи вплоть до пурпурного окрашивания, кожный зуд, отеки, возможно, развитие анафилактического шока; головная боль, головокружение, галлюцинации, возбуждение, бессонница, повышение температуры, чувство жара, тремор; диспноэ; тошнота, рвота, диарея; повышение или кратковременное понижение артериального давления. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; ваготония; наследственная непереносимость лактозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы; детский и подростковый возраст до 18 лет. Лекарственные взаимодействия: усиливает эффекты L-дигидроксифенилаланина и леводопы; не следует применять с меклофеноксатом и с алкоголем; Особые указания: применять с осторожностью пациентам, страдающим триметиламинурией, болезнью Паркинсона, эпилепсией, с депрессией в анамнезе. В детской практике лекарственный препарат назначают, если ожидаемая терапевтическая польза превосходит возможный риск. Возраст и режим дозирования определяется лечащим врачом индивидуально. Применение препарата во время беременности и в период кормления грудью возможно только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Цитиколин не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства: ТОО «Дері-Фарм (Казахстан)» г. Алматы, пр. Достык, 117/6, БЦ «Хан-Тенгри».

Телефон: 295-26-50, 295-26-51 (54), Факс: 295-26-55 электронный адрес: [Office@kusumhealthcare.kz](mailto:Office@kusumhealthcare.kz), [mfm@kusumhealthcare.kz](mailto:mfm@kusumhealthcare.kz)

PK-LS-5-№019170 13.07.2017 г. - 13.07.2022 г.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

  
Kusum Healthcare

  
Дері-Фарм  
Казахстан

11. Сулина З.А. Очерки ангионеврологии. – М.: Атмосфера, 2005. – 386 с.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 2 (105). – С. 13-17.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
14. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 30-35.
15. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1010-1017.
16. Garcia-Cobos R., Frank-Garcia A., Gutierrez-Fernandez M., Diez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative // J. Neurol. Sci. – 2010. – 299. – 188-192.
17. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
18. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M., Morales J.R., Ortego F., Sobrino T., Castillo J., Moro M.A., Lizasoain I. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke // Neurobiol. Dis. – 2007. – 26. – 105-111.
19. Ivan C.S., Seshadri S., Beiser A., Au R., Kase C.S., Kelly-Hayes M., Wolf P.A. Dementia after stroke: the Framingham Study // Stroke. – 2004. – 35. – 1264-1268.
20. Korczyn A.D. Mixed Dementia – the Most Common Cause of Dementia // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 977. – P. 129-134.
21. Lee H.J., Kang J.S., Kim Y.I. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion // J. Clin. Neurol. – 2009. – 5. – 33-38.
22. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet Neurol. – 2005. – 4. – 752-759.
23. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L., Bowler J.V., Ballard C., DeCarli C., Gorelick P.B., Rockwood K., Burns A., Gauthier S., DeKosky S.T. Vascular cognitive impairment // Lancet Neurol. – 2003. – 2. – 89-98.
24. Rasquin S.M., Verhey F.R., Lousberg R., Winkens I., Lodder J. Vascular cognitive disorders: memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke // J. Neurol. Sci. – 2002. – 203-204. – 115-119.
25. Roman G. Perspectives in the treatment of vascular dementia // Drugs Today. – 2000. – Vol. 36. – P. 641-653.
26. Savva G.M., Stephan B.C. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // Stroke. – 2010. – 41. – e41-e46.

# Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза *in situ* в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы



С.А. Мехряков<sup>1</sup>, А.А. Кулеш<sup>1,2</sup>, Л.И. Сыромятникова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 4, Россия, Пермь

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера

**Введение.** Самостоятельная роль аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП) в развитии ишемического инсульта (ИИ) остается спорной. Помимо механизма парадоксальной эмболии на фоне сопряженного с аневризмой открытого овального окна, в ряде работ продемонстрировано, что ишемический инсульт может развиваться вследствие тромбоза *in situ* в области аневризмы.

**Материалы и методы.** Описание клинического случая пациентки с АМПП и ИИ на фоне приема гормональных контрацептивов. Проанализированы все имеющиеся публикации в PubMed, посвященные данной тематике.

**Результаты и обсуждение.** Среди подходящих под критерии публикаций, помимо непосредственной визуализации тромба в области аневризмы межпредсердной перегородки, было продемонстрировано ее самостоятельное влияние на возникновение эмболических событий.

Во всех проанализированных случаях с целью вторичной профилактики были назначены антикоагулянты, что обоснованно, исходя из гипотезы о тромбозе *in situ* в области аневризмы.

**Заключение.** Проведенный анализ научных публикаций продемонстрировал, что изученность данной проблемы по-прежнему крайне невелика. Не существует четких критериев, помимо прямой визуализации тромба, позволяющих рассматривать АМПП в качестве непосредственной причины ИИ. Тем не менее наличие данной кардиальной аномалии в сочетании с факторами риска или доказательством наличия протромботического статуса позволяет расценивать ее в качестве самостоятельной причины инсульта, а сам инсульт квалифицировать как кардиоэмболический, что обосновывает целесообразность назначения антикоагулянтов для вторичной профилактики.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, аневризма межпредсердной перегородки, парадоксальная эмболия, эхокардиография.

Для цитирования: Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И. Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза *in situ* в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы. Медицинский совет. 2020;(2):132-136. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-132-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Ischemic stroke on the background of probable *in situ* thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives

Sergey A. Mekhryakov<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5679-4100, e-mail: heartolog@gmail.com

Aleksey A. Kulesh<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com Lyudmila I. Syromyatnikova<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-8305-1115, e-mail: ilarievna@gmail.com

<sup>1</sup>Perm City Clinical Hospital № 4; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia

<sup>2</sup>Perm State Medical University named after E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia

**Introduction.** The independent role of the atrial septal aneurysm in the occurrence of ischemic stroke remains controversial. In addition to the mechanism of paradoxical embolism against the background of a patent foramen ovale associated with an aneurysm, a number of studies have demonstrated that ischemic stroke can develop due to *in situ* thrombosis in the aneurysm region.

**Materials and methods.** Description of the clinical case of a patient with atrial septal aneurysm and ischemic stroke while taking hormonal contraceptives. Analyzed all available publications in PubMed on this topic.

**Results and discussion.** Among publications suitable for the criteria, in addition to direct visualization of a blood clot in the area of the atrial septal aneurysm, its independent effect on the occurrence of embolic events was demonstrated. In all analyzed cases, anticoagulants were prescribed for secondary prevention, which is justified on the basis of the hypothesis of in situ thrombosis in the aneurysm region.

**Conclusion.** The analysis of scientific publications showed that the knowledge of this problem is still extremely small. There are no clear criteria, in addition to direct visualization of a blood clot, allowing the atrial septal aneurysm to be considered as a direct cause of ischemic stroke. Nevertheless, the presence of this cardiac abnormality and in combination with risk factors or evidence of prothrombotic status make it possible to regard it as an independent cause of stroke, and qualify the stroke as cardioembolic, which justifies the advisability of prescribing anticoagulants for secondary prevention.

**Keywords:** *ischemic stroke, cardioembolic stroke, atrial septal aneurysm, paradoxical embolism, echocardiography.*

For citation: Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I. Ischemic stroke on the background of probable in situ thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(2):132–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-132-136.

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

### Введение

Аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) представляет собой выпячивание более 10 мм от плоскости МПП или 15 мм общей экскурсии. Аномалия является достаточно редкой находкой и наблюдается лишь у 2 % взрослой популяции [1]. Самостоятельная роль АМПП в развитии ишемического инсульта (ИИ) остается спорной. Помимо механизма парадоксальной эмболии на фоне сопряженного с АМПП открытого овального окна, в ряде работ продемонстрировано, что ИИ может развиваться вследствие тромбоза in situ в области аневризмы [2, 3]. Однако до сих пор механизм развития ИИ у пациентов с изолированной АМПП остается малоизученным.

### Материалы и методы

В настоящей статье представлено описание клинического случая ИИ вследствие возможного тромбоза in situ в области АМПП у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы, а также результаты обзора литературных данных по этому вопросу. С целью поиска опубликованных научных статей, обзоров и клинических случаев на тему клинической значимости тромбоза в области АМПП проанализирована база данных медицинских и биологических публикаций PubMed. В качестве ключевых слов использовались следующие вариации: atrial septal (interatrial septal) aneurysm + thrombosis (thrombus) + stroke (cerebral embolism).

### Клинический случай

Пациентка Ш., 42 года, в июне 2019 г. перенесла ИИ неизвестной этиологии в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), по поводу которого проходила лечение в первичном сосудистом отделении. В сентябре 2019 г. обратилась в консультативно-диагностический центр Городской клинической больницы № 4 Перми с целью выяснения причины инсульта. По причине наличия выраженной афазии сбор анамнеза оказался затруднен, необходимая информация почерпнута у родственников и из медицинской документации. До развития настоящего инсульта считала себя здоровой, сердечно-сосудистых факторов риска не имела, не курила, вела здоровый образ жизни. Принимала гормональные контрацептивы.

Данное острое нарушение мозгового кровообращения возникло впервые в жизни, транзиторных ишемических атак не было. Триггеров инсульта, в частности физического перенапряжения с маневром Вальсальвы, длительной поездки, травмы шеи, инфекционных заболеваний и других факторов в анамнезе не зафиксировано. Мигренью пациентка не страдает. Анамнестических указаний на наличие антифосфолипидного синдрома или тромбофилии нет. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. Заболела остро, днем, заболевание манифестировало внезапно возникшей афазией. Цефалгии и/или цервикалгии не отмечалось. Проведенное в первичном сосудистом отделении стандартное

обследование не позволило выявить причину инсульта.

На момент осмотра артериальное давление 115/75 мм рт. ст., пульс ритмичный, 72 удара в минуту. Выявлена выраженная моторная афазия афферентного типа с сенсорным компонентом (40 баллов по шкале Вассермана Л.И.). Черепные нервы интактны. Двигательных, чувствительных и координаторных нарушений нет.

В ходе обследования проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (рис.), по результатам которой в кортикальных и субкортикальных отделах левой лобной, височной и теменной долей определена обширная зона кистозно-глиозных изменений размером 11,4 на 5 см. По данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий экстраструктурных изменений не выявлено. При проведении 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиографии (ЭКГ) эпизодов фибрилляции предсердий не зарегистрировано.

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) не выявила дилатации предсердий, хотя индекс объема левого предсердия находился на верхней границе нормы и составил 32,3 мл/м<sup>2</sup>. Однако по результатам ТТЭхоКГ диагностирована АМПП R-типа (основание 25 мм, глубина 13 мм) без достоверных признаков шунтирования. Транскраниальная доплерография (ТКДГ) в сочетании с пузырьковой пробой также продемонстрировала отрицательный результат (рис.). Наличие у па-



циентки выраженной афазии не позволяло корректно провести маневр Вальсальвы, что ставило под сомнение отрицательный результат пузырькового теста. Поэтому принято решение провести чреспищеводную ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ), которая подтвердила наличие АМПП, признаков шунтирования, в т.ч. и при введении аэрированного физиологического раствора, выявлено не было. Тромба в области аневризмы не обнаружено, остальные возможные источники эмболии исключены (рис.).

### Обсуждение

В представленном клиническом примере ИИ развился у молодой женщины, вероятно, на фоне приобретенной вследствие приема гормонального контрацептива тромбофилии и наличия АМПП. Результирующим механизмом церебральной эмболии, на наш взгляд, послужил тромбоз *in situ* в области АМПП.

Мы провели научный поиск с целью идентификации похожих

случаев. Из 15 подходящих под критерии публикаций были отобраны только клинические случаи АМПП без сопутствующих шунтов (открытого овального окна и/или дефекта МПП) (табл.).

Из 8 опубликованных клинических случаев лишь в трех у пациентов напрямую были визуализированы тромботические массы в АМПП [4–6], причем в двух из них у пациентов были верифицированы эмболические очаги в головном мозге [4, 5], еще один случай [6] не подходил под вышеупомянутые критерии, потому что эмболических событий у пациента на момент обследования выявлено не было, а тромб в АМПП был ассоциирован с онкологическим заболеванием (опухоль поджелудочной железы).

В остальных клинических примерах [7–11] косвенно продемонстрировано самостоятельное влияние наличия АМПП на возникновение эмболических событий, хотя тромботические массы в аневризме на-

прямую не были визуализированы. Авторы объясняют это тем, что все другие известные источники эмболии были исключены. Кроме того, в ряде работ [12] в области АМПП у пациентов регистрировался феномен спонтанного эхоконтрастирования (ультразвуковой феномен, возникающий в месте стаза крови или кровотока с низкими скоростными характеристиками), что было интерпретировано в качестве показателя высокого эмболического риска.

В исследовании Tokunaga К. и соавт., проведенном в 2017 г., продемонстрировано, что максимальное расстояние протрузии МПП в сторону левого или правого предсердий и аневризма МПП независимо ассоциированы с криптогенным инсультом [13].

При анализе 7 случаев, представленных в табл., также обращает внимание значительная вариабельность возраста пациентов (от 6 до 72 лет), преобладание женского пола (5 из 7) и разнообразие клини-

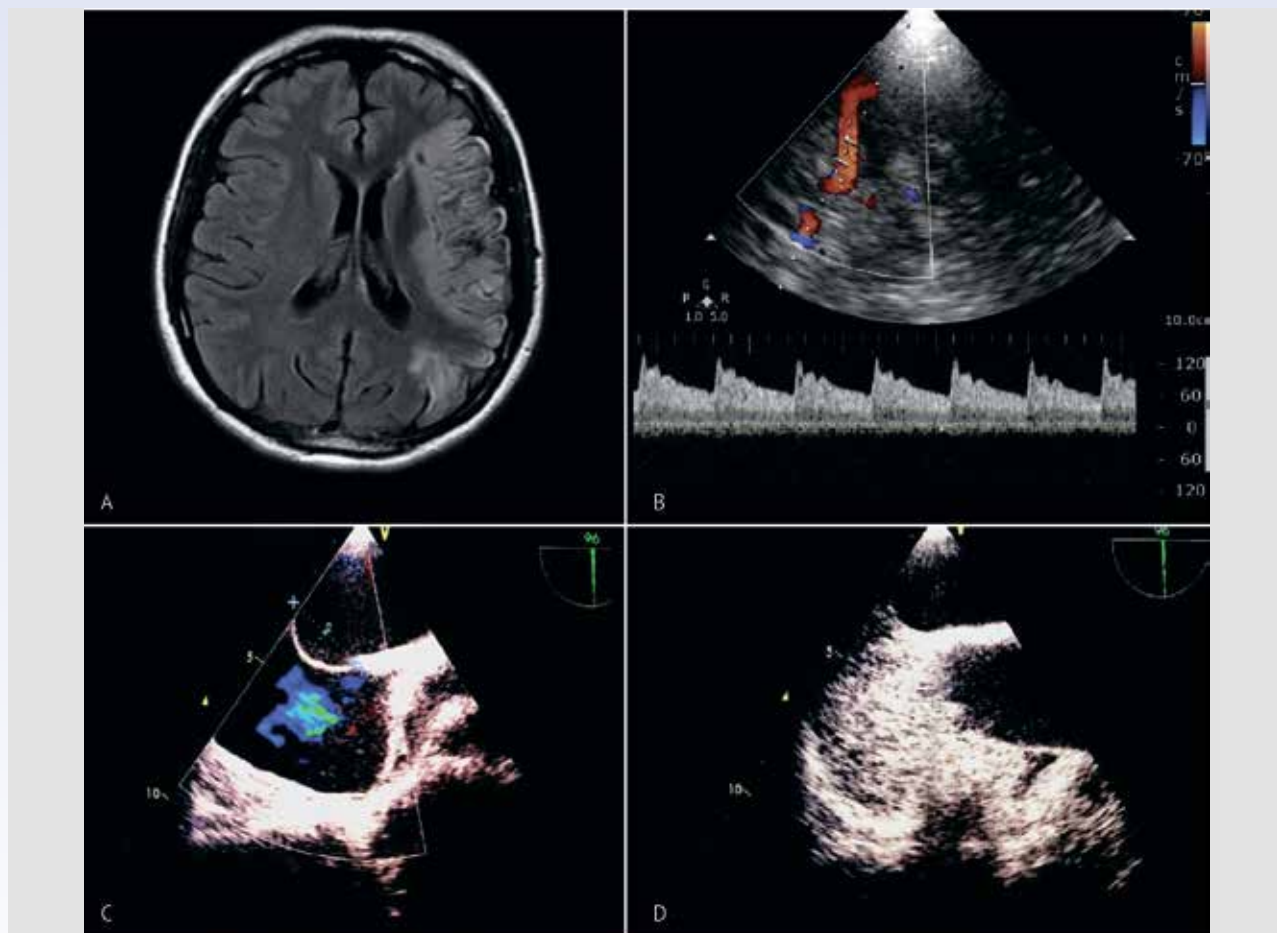


Рисунок. Визуальные примеры результатов исследований, проведенных пациентке Ш.

Таблица. Описание семи случаев ишемического инсульта на фоне АМПП без сопутствующего шунта (открытого овального окна и/или дефекта МПП)

Случай №	1	2	3	4	5	6	7
Возраст	72	71	25	68	32	34	6
Пол	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	М
Локализация очага	Правая затылочная доля, множественные рассеянные очаги	Правая лобная доля	Правая и левая СМА	Множественные рассеянные очаги	Обширный инфаркт ствола мозга и мозжечка	Левая лобно-височная область	Левая СМА
Ведущий синдром	Левосторонний гемипарез, апраксия, афазия	Левосторонний гемипарез и головная боль	Левосторонний гемипарез, дисфагия, дисфагия	Два синкопальных состояния	Головная боль, рвота, глазодвигательные нарушения, левосторонний гемипарез, судороги, кома	Левосторонняя гемиплегия и афазия	Правосторонний гемипарез, афазия, рвота
Сопутствующие факторы (прием комбинированных оральных контрацептивов, курение, тромбофилия и др.)	Гиперхолестеринемия	Нет информации	Беременность	Нет информации	Нет информации	Нет	Нет информации
Визуализация тромба в АМПП	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Фибрилляция предсердий на ХМ-ЭКГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет информации	Нет	Нет
Вторичная профилактика	АК (гепарин) + АСК После выписки только АСК	АК (гепарин, затем варфарин)	АК (гепарин, затем варфарин)	АК (не указан) АК (варфарин)	Смерть	АК (варфарин)	АК (варфарин)
Ссылка №	4	7	5	8	9	10	11

АК – антикоагулянты, АСК – ацетилсалициловая кислота, СМА – средняя мозговая артерия, ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.

ческой картины, обусловленное локализацией эмболических очагов. У большинства пациентов, в отличие от нашей больной, не было указаний на наличие факторов, способствующих развитию протромботического статуса. Кроме того, во всех проанализированных случаях с целью вторичной профилактики были назначены антикоагулянты, что обоснованно, исходя из гипотезы о тромбозе *in situ* в области АМПП. Нужно отметить, что вопрос о виде антипротромботической терапии у обсуждаемой категории пациентов не регламентирован клиническими рекомендациями. У нашей пациентки протромботическое состояние, вероятно, возникло на фоне приема гормональных

контрацептивов, однако больной показано обследование на тромбофилию (мутация фактора Лейдена, мутация гена протромбина, дефицит протеинов С, S и антипротромбина III) для определения длительности приема антикоагулянта.

### Заключение

В качестве механизма развития ИИ в представленном клиническом примере мы предполагаем церебральную эмболию вследствие тромбоза *in situ* в области АМПП на фоне индуцированного приемом гормонального контрацептива протромботического состояния. Проведенный анализ научных публикаций по вопросу самостоятельности АМПП, как источни-

ка эмболии, продемонстрировал, что изученность данной проблемы по-прежнему крайне невелика. Не существует четких критериев, помимо прямой визуализации тромба, позволяющих рассматривать АМПП в качестве непосредственной причины ИИ.

Тем не менее, мы считаем, что наличие данной кардиальной аномалии в сочетании с факторами риска или доказательством наличия протромботического статуса позволяет расценивать АМПП в качестве самостоятельной причины ИИ, а сам инсульт квалифицировать как кардиоэмболический, что обосновывает целесообразность назначения антикоагулянтов для вторичной профилактики.



### Список литературы:

1. Silver M.D., Dorsey J.S. Aneurysms of the septum primum in adults. Arch Pathol Lab Med. 1978;102(2):62–65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/579965>.
2. Schneider B., Haurath P., Vogel P., Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transoesophageal echocardiography: Relation to cerebrovascular events. J Am Coll Cardiol. 1990;16(4):1000–1009. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80354-7.
3. Grosogeat Y., Lhermitte F., Carpentier A., Facquet J., Alhomme P., Tran T. Aneurysm of the interauricular septum revealed by a cerebral embolism. Arch Mal Coeur Vaiss. 1973;66(2):169–177.
4. Chammas E., Trinca M., Goullard L. et al. Multiple cerebral infarcts associated with an atrial septal aneurysm. Superimposed thrombus detected by transesophageal echocardiography. Angiology. 1995;46(4):327–331. doi: 10.1177/000331979504600407.
5. Belkin R.N., Welish S.J., Figueroa R. et al. Atrial-septal-aneurysm-associated thrombus and stroke: Demonstration with transesophageal echocardiography. J Stroke Cerebrovasc Dis. 1991;1(3):142–145. doi: 10.1016/S1052-3057(10)80006-0.
6. Aday J.V., Gabrielli L., Córdova S., Saavedra R., McNab P. . Big thrombus «sitting» in an atrial septal aneurysm. Echocardiography. 2017;34(9):1396–1398. doi: 10.1111/echo.13574.
7. Hashimoto Y., Terasaki T., Hara Y., Yonehara T., Uchino M. Cerebral embolism due to lone atrial septal aneurysm. Rinsho Shinkeigaku. 1997;37(9):851–853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431004>.
8. Belotti G., Fragasso G., Pizzetti G., Chierchia S. An aneurysm of the interatrial septum and cerebral embolic events: a clinical case and review of the literature. G Ital Cardiol. 1993;23(9):915–920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8119521>.
9. Hoerauf K., Bein T., Muscholl M., Held P., Holzschuh M., Taeger K. Atrial septum aneurysm as the cause of a thromboembolic infarction of the brain stem and cerebellum? Dtsch Med Wochenschr. 1993;118(34/35):1236–1240. doi: 10.1055/s-2008-1059448.
10. Di Pasquale G., Andreoli A., Grazi P., Dominici P., Pinelli G. Cardioembolic stroke from atrial septal aneurysm. Stroke. 1988;19(5):640–643. doi: 10.1161/01.str.19.5.640.
11. Razaq M., Parihar R.K., Saini G. Atrial septal aneurysm and stroke. Ann Pediatr Cardiol. 2012;5(1):98–99. doi: 10.4103/0974-2069.93726.
12. Cianciulli T.F., Chejtmán D., Lipshitz S.B., Saccheri M.C., Dethinne S.L., Prezioso H.A. Atrial septal aneurysm and spontaneous echo contrast: an association with higher embolic risk? Eur J Echocardiogr. 2006;7(3):243–246. doi: 10.1016/j.euje.2005.04.004.
13. Tokunaga K., Yasaka M., Kuwashiro T. et al. Association between the maximal distance of atrial septal protrusion and cryptogenic stroke. Int J Stroke. 2017;12(9):941–945. doi: 10.1177/1747493016685721.

### Информация об авторах:

*Мехряков Сергей Александрович*, врач ультразвуковой диагностики, Региональный сосудистый центр государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: [heartolog@gmail.com](mailto:heartolog@gmail.com)

*Кулеш Алексей Александрович*, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Региональный сосудистый центр государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

*Сыромятникова Людмила Илариевна*, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; врач-кардиолог высшей квалификационной категории, руководитель Регионального сосудистого центра государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: [ilarijevna@gmail.com](mailto:ilarijevna@gmail.com)

### Information about the authors:

*Sergey A. Mekhryakov*, Ultrasonic Diagnostics Doctor, Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai “City Clinical Hospital No. 4”; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: [heartolog@gmail.com](mailto:heartolog@gmail.com)

*Aleksey A. Kulesh*, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Perm State Medical University named after E.A. Wagner” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; Head of the neurological department for patients with acute cerebral circulation disorders, Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai “City Clinical Hospital No. 4”; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

*Lyudmila I. Syromyatnikova*, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases №1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Perm State Medical University named after E.A. Wagner” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; Cardiologist of the highest qualification category, head of the Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of the Perm Krai “City Clinical Hospital № 4”; 22, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: [ilarijevna@gmail.com](mailto:ilarijevna@gmail.com)

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет. Клиническое наблюдение», 2020;(2):132–136

## Виртуальная реальность улучшает качество жизни пациентов с деменцией

В том числе улучшая взаимодействие с лицами, обеспечивающими уход

### Деменция: возможности улучшения качества жизни

По мере старения населения планеты наблюдается неуклонное увеличение количества пациентов с деменцией. Подобные тенденции обусловили исследовательский интерес к поиску и разработке терапевтических и реабилитационных вмешательств, направленных на поддержку людей с ограниченными возможностями, у которых отмечается деградация когнитивных функций в результате деменции. Эффективная терапия деменции до настоящего времени не разработана. Поэтому содействие благополучию и улучшению качества жизни лиц с ограниченными возможностями, особенно в учреждениях длительного пребывания, считается наиболее оптимальной и приоритетной мерой эффективной помощи людям с деменцией.

Комплекс мероприятий, направленных на улучшение качества жизни, среди прочего, может включать как можно более длительное сохранение возможности выбора и индивидуального принятия решений, автономии пациента, а также оберегание права людей с ограниченными возможностями поддерживать свой образ жизни и индивидуальность, включая участие в значимых мероприятиях и поддержку социальных сетей. Тем не менее подобные цели могут быть трудно достижимы в более регламентированных условиях стационарных учреждений, где необходимо соблюдение режима безопасности, а также в учреждениях, где соблюдаются экологические и процедурные ограничения в зависимости от риска, который люди могут представлять для себя или других.

В данном аспекте в ряде исследований изучены различные технологии помощи людям с ограниченными возможностями в долгосрочной перспективе. В исследовании, материалы которого были озвучены учеными Кентского университета (University of Kent), Великобритания, и Университета Киото Сангё (Kyoto Sangyo University), Япония, на конференции, посвященной вопросам человеческого фактора и вычислительных систем и прошедшей в Глазго 4–9 мая 2019 г. (Conference on Human Factors in Computing Systems, Glasgow, Scotland, UK), Шотландия, Великобритания, были описаны возможности применения технологий виртуальной реальности для улучшения качества жизни людей с умеренной и тяжелой степенью деменции, проживающих в закрытой клинике психиатрического профиля. Результаты представленной работы демонстрируют потенциал технологии виртуальной реальности как виртуальной альтернативы опыту, вероятность которого может быть труднодоступна или исключена для лиц с

ограниченными возможностями, пребывающих в клиниках учреждений закрытого типа.

Виртуальная альтернатива новых впечатлений жизни и воскрешение прежних воспоминаний

Клиническое наблюдение было проведено в закрытой психиатрической клинике «St. Andrew's Healthcare» в Нортгемптоне, Великобритания. В исследовании приняли участие 8 пациентов в возрасте от 41 до 88 лет с установленным диагнозом деменции, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона. Каждому пациенту была предоставлена возможность использовать гарнитуру виртуальной реальности для «посещения» одной из пяти виртуальных сред – собора, леса, песчаного пляжа, каменистого пляжа и сельской местности. В целом было проведено 16 сессий, после чего были проанализированы отзывы, полученные непосредственно от пациентов и их опекунов.



По словам исследователей, основным достижением проведенного курса сессий стало то, что применение технологии виртуальной реальности позволило воскресить воспоминания прежних лет жизни, предоставив новые стимулы и впечатления, трудно достижимые из-за ограничений в состоянии здоровья человека или недоступные в безопасной среде его проживания. Более того, эти воспоминания не только обеспечили положительную психическую стимуляцию для пациентов, но и помогли лицам, осуществляющим уход за ними, узнать больше о прежней жизни опекаемых людей, тем самым улучшив их социальное взаимодействие.

Кроме того, несколько недель спустя на занятии арт-терапией один из пациентов, принявших участие в клиническом исследовании, сказал: «Это было великолепно!». По мнению авторов работы, было похоже на то, что он с удовольствием вспоминал об этом опыте и был вдохновлен нарисовать картину на приморскую тематику. Исследователи предположили, что виртуальный опыт, полученный этим человеком, оказал положительное влияние на его настроение и мотивацию



участвовать в художественной сессии. Наряду с этим отдельные пациенты также демонстрировали свой собственный выбор в ходе клинического исследования, при этом некоторые из них стремились исследовать различные виртуальные среды в течение сеанса, тогда как другие неоднократно изучали одну и ту же среду.

### Перспективы развития и клинического применения

В заключение авторы работы отметили, что для достоверного обоснования полученных результатов необходимо проведение более масштабных исследований. Однако и предварительные данные убедительно демонстрируют огромный потенциал технологий виртуальной реальности в сфере реабилитации людей с ограниченными возможностями. Исследователи подчеркнули очевидность того, что технологии виртуальной реаль-

ности имеют множество позитивных преимуществ как для пациентов с деменцией, так и их семей, и лиц, осуществляющих уход, обеспечивая более высокое и более удовлетворительное качество жизни, чем это возможно в условиях ограничений. Перспективу развития в данном направлении исследователи видят в разработке индивидуализированных виртуальных сред, симулирующих для отдельного человека привычную и родную ему среду, например, свой дом или любимое место.

Tabbaa L., Ang C.S., Rose V. et al. (2019) Bring the outside in: providing accessible experiences through VR for people with dementia in locked psychiatric hospitals. Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing System. Glasgow, May 4–9. DOI: 10.1145/3290605.3300466.

University of Kent (2019) VR can improve quality of life for people with dementia. ScienceDaily, May 9.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала»

## Инсулинорезистентность и фибромиалгия

### взаимосвязаны

Представлен новый взгляд на потенциальную терапию

Фибромиалгия – одно из наиболее частых генерализованных болевых расстройств, нейробиологические механизмы которого изучены недостаточно. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность указанной патологии составляет около 2,7 % в общей популяции при соотношении женщин и мужчин 3:1. Указанное состояние характеризуется хроническим мышечно-скелетным болевым синдромом в сочетании с разнообразием соматических жалоб, включая усталость, беспокойный сон, симптомы дисфункции со стороны пищеварительного тракта, а также аффективные и когнитивные нарушения. Фибромиалгию рассматривают как болевое расстройство центральной чувствительности, характеризующееся аномальной обработкой ноцицептивных стимулов.

В исследовании учеными Техасского университета в Галвестоне (University of Texas Medical Branch, Galveston), США, показано, что у большинства пациентов с фибромиалгией наблюдаются изменения уровня гликированного гемоглобина A1c (HbA1c), косвенного маркера инсулинорезистентности. По мнению авторов, новые данные позволят кардинально изменить диагностический подход и терапию хронического болевого синдрома. Статья по материалам исследования опубликована в журнале «PLoS One» 6 мая 2019 г.

В своей работе исследователи исходили из данных о том, что у пациентов с фибромиалгией наблюдаются фокальные нарушения микроциркуляции тканей головного мозга в сочетании с инсулинорезистентностью. Основываясь на этом, ученые предположили, что последний фактор может выступать недостающим звеном патогенеза изучаемого расстройства. В поиске

исходных доказательств выдвинутой гипотезы проведена ретроспективная оценка клинических данных, а также показателей лабораторной диагностики пациентов с подтвержденным диагнозом фибромиалгии. В отличие от предыдущих исследований и после внесения корректив по возрасту пациентов во взаимосвязи со значениями HbA1c, установлено, что у ряда пациентов (в отличие от контрольной группы) наблюдались значимые изменения в профиле параклинических данных, в частности по значениям HbA1c – биомаркера нарушенного метаболизма глюкозы, характеризующего развитие инсулинорезистентности.

Для получения расширенных данных ученые также проанализировали динамику болевых ощущений пациентов с фибромиалгией, которым, учитывая инсулинорезистентность, назначали соответствующую фармакотерапию метформином. В результате по итогам клинических оценок установлено, что среди пациентов, получавших метформин, отмечали значимое уменьшение выраженности миофасциального болевого синдрома. На этом основании исследователи пришли к выводу о том, что результаты клинического наблюдения могут служить предварительным обоснованием наличия патогенетических взаимосвязей между развитием мышечно-скелетного болевого синдрома и инсулинорезистентностью, что может послужить основой для смены представлений о подходах в терапии пациентов с фибромиалгией, а также связанных с ней форм болевого синдрома. Кроме того, новый подход мог бы уменьшить бремя зависимости множества пациентов с хроническим болевым синдромом от применения опиатов.

Pappolla M.A., Manchikanti L., Andersen C.R. et al. (2019) Is insulin resistance the cause of fibromyalgia? A preliminary report. PLoS One, May 6. DOI: 10.1371/journal.pone.0216079.

University of Texas Medical Branch at Galveston (2019) Does insulin resistance cause fibromyalgia? A newly confirmed link with insulin resistance may radically change the way fibromyalgia and related forms of chronic pain are identified and managed. ScienceDaily, May 7.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала»

## Физическая активность как превентивная стратегия при депрессивных расстройствах

Исследование двусторонних взаимосвязей между физической активностью и риском развития клинической депрессии у взрослых.

За последние десятилетия множество исследований были посвящены изучению позитивной взаимосвязи между повышением уровня физической активности и сокращением риска развития клинической депрессии. Тем не менее до настоящего времени оставался актуальным вопрос о том, действительно ли физическая активность снижает риск возникновения депрессии



или депрессивные расстройства приводят к снижению физической активности индивида. В недавней работе, проведенной научными сотрудниками Массачусетской больницы общего профиля (Massachusetts General Hospital), США, был применен исследовательский подход, позволивший получить убедительные доказательства позитивного влияния физической активности в качестве стратегии, препятствующей развитию депрессивных расстройств. Статья по материалам исследования была опубликована онлайн в издании «JAMA Psychiatry» 23 января 2019 г.

В двунаправленном исследовании авторы применили метод рандомизации Менделя, позволяющий оценить генные вариации для изучения влияния негенетических факторов в подходе, отличающемся от традиционного. В указанном методе вариации генов изучаются по принципу естественного эксперимента, в котором анализируются более высокие или более низкие уровни фактора, такого как физическая активность. При этом берется во внимание тот факт, что оцениваемые показатели связаны с вариантами унаследованных

генов. Однако генетические варианты распределяются в популяции случайным образом, в отличие от воздействия внешних факторов. Так, относительно случайный характер наследования изучаемых генетических вариантов позволяет более достоверно судить о характере факторной взаимосвязи, в частности между физической активностью и депрессией. Кроме того, данный подход позволяет также определить, какая из двух черт является фактической причиной: если уровни черты А влияют на уровни черты В, но уровни черты В не влияют на уровни черты А, это означает, что черта А служит причиной формирования черты В, но не наоборот.

В ходе работы учеными была проведена идентификация генетических вариантов, основываясь на результатах крупномасштабных исследований по изучению геномных взаимосвязей (Genome-Wide Association Studies – GWAS), в отношении показателей физической активности и депрессии. Результаты GWAS для физической активности были доступны для двух разных измерений: на основе самоотчетов участников о физической активности (по данным 377 тыс. добровольцев) и с учетом объективных показателей акселерометров, которые были предоставлены в пользование более 91 тыс. участников исследования. Оценка GWAS показателей депрессии основывалась на данных более чем 143 тыс. добровольцев.

Результаты рандомизированного исследования показали, что уровень физической активности, измеренный объективно, действительно служит фактором профилактики риска развития клинической депрессии. Объясняя различия между достоверностью двух методов оценки физической активности, авторы предположили возможность влияния не только погрешностей памяти или желания участников представить себя позитивно, но и тем фактом, что объективные показания акселерометров охватывают разные сферы активности, а не только запланированные действия. В то же время проведенный анализ не выявил причинно-следственной факторной взаимосвязи в обратном направлении – между наличием депрессии и снижением физической активности.

В заключение ученые подчеркнули необходимость дальнейших более углубленных исследований в поиске возможностей наиболее оптимальной адаптации рекомендаций по физической активности для лиц с различными профилями риска. В настоящее время исследователи сосредоточены на обосновании рекомендаций по физической активности для лиц с генетической предрасположенностью к развитию клинической депрессии и для людей, переживающих серьезные стрессовые ситуации.

Choi K.W., Chen C.-Y., Stein M.B. et al. (2019) Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults. JAMA Psychiatry, Jan. 23 [Epub. ahead of print].

Massachusetts General Hospital (2019) Physical activity as a preventive strategy against depression: Genetic data suggests physical activity can protect against the risk of depression. ScienceDaily, Jan. 23.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала»

# Отбросьте лишнюю тревогу

## МАГНЕ В6® ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

Одна таблетка содержит активные вещества: магния лактата дигидрат - 470 мг (эквивалентно 48 мг магния), пиридоксина гидрохлорид - 5 мг

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

• Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожные состояния легкой степени, переходящая усталость, незначительные нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

**Взрослые:** по 4-6 таблеток, разделив их на 2-3 приема в день.

**Дети:** таблетки, покрытые оболочкой, не следует назначать детям младше 6 лет (Дети до 6 лет могут применять другие формы препарата).

**Для детей старше 6 лет** (массой тела >20 кг) назначать магний по 5 - 10 мг/кг/сутки, то есть по 2 - 4 таблетки в день, разделив их на 2-3 приема.

**Подростки старше 14-летнего возраста** (массой тела >50 кг) могут принимать препарат, как и взрослые.

Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется.

### Способ введения:

Для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством воды, после еды.

### ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:

- диарея
- абдоминальная боль
- аллергические реакции
- кожные реакции



Перед применением внимательно прочитайте инструкцию. Копданар алдында нұсқаулықты мұқият оқып шығыңыз.

## МАГНЕ В6®

Магний (Mg++) - 48 мг + пиридоксина гидрохлорид - 5 мг  
Магний (Mg++) - 48 мг + пиридоксин гидрохлорид - 5 мг

50 таблеток, покрытых оболочкой. Для приема внутрь  
қабылдан қапталған 50 таблетка. Ішке қабылдауға арналған

PK-PC-5N022401  
KP-D3-5N022401

SANOFI

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
- одновременный прием с леводопой не рекомендуется в связи с содержанием пиридоксина в составе препарата
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

**Меры предосторожности. ЭТОТ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.**

**Беременность и период лактации.** В связи с отсутствием доступных данных относительно безопасности применения у беременных или кормящих женщин, не рекомендуются превышение максимально рекомендуемых терапевтических доз (т.е. рекомендуемая суточная норма каждого из компонентов, а именно магния: 250 мг/день; рекомендуемая суточная норма витамина B6: 25 мг/день).

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Не применимо.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК - БЕЗ РЕЦЕПТА

PK-PC-5N022401 от 27.09.2016 г. действительно до 27.09.2021 г.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

## ПОКАЗАНИЯ

Местное лечение при нижеперечисленных состояниях с обезболивающим и противовоспалительным воздействием:

- острый или хронический ревматизм, в том числе, ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, люмбаишиалгия
- болезненные воспалительные состояния суставов, сухожилий, связок и мышц, которые возникли в результате травматических или дегенеративных заболеваний



НПВП + МИОРЕЛАКСАНТ

**Состав:** тиоколхикозид, декскетопрофен.

**Способ применения и дозы:** наружно. Полоску геля длиной 4-5 см наносят 1-3 раза в день, без втираний, чтобы дать быстро всосаться. Продолжительность использования без консультации врача не более 7 дней.

**Побочные действия:**

*Редко:* зуд, отек, чувство жжения в месте нанесения препарата. *Очень редко:* аллергические реакции (гиперемия кожи, фотосенсибилизация, кожная экзантема, пурпура); фотосенсибилизация (светочувствительность), волдыри, покраснение; ТИОДЕКСА® не рекомендуется пациентам, у которых ацетилсалициловая кислота и другие НПВС могут вызвать астму, ринит или аллергическую сыпь; острый аллергический ринит; полипы в носу; отек лица и горла аллергического характера. В таких случаях лечение препаратом следует прекратить. *Не часто:* анафилактические реакции, такие как зуд, крапивница, ангионевротический отек, сонливость, аллергические кожные реакции, включая светочувствительность.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к декскетопрофену, тиоколхикозиду или любому компоненту препарата; гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВС; мокнувшие дерматозы, экзема; инфицированные ссадины; открытые раны кожи и слизистых оболочек (глаз, носа, рта, гениталий); вялый паралич, мышечная гипотония; беременность и период лактации; детский возраст до 15 лет.

**Особые указания:** гель не следует применять на открытые раны кожи и слизистых оболочек, инфицированной коже, при экземе, акне, в области половых органов. Избегать попадания в глаза (опасности раздражения конъюнктивы) и на слизистые оболочки. После работы с гелем необходимо сразу же вымыть руки. После нанесения геля не следует носить тесную одежду или применять окклюзионные (воздухонепроницаемые) повязки. Рекомендовано защищать места нанесения препарата одеждой в течение лечения и 2 недели после завершения лечения, для избежания риска возникновения фотосенсибилизации. Если проявились признаки раздражения после нанесения геля, лечение должно быть прервано.

Тиоколхикозид может ускорить припадки у больных эпилепсией или людей, подверженных риску возникновения припадков. **Беременность и кормление грудью.** ТИОДЕКСА® гель противопоказан во время беременности, так как он выводится из организма через молоко.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.