



Opinion Leader

лидер мнений

”

**Неврология
сегодня является
не только базисной
медицинской
специальностью
повышенной
сложности, но и
одной из самых
востребованных**

*Доктор медицинских
наук, профессор*

**ЛОБЗИН Сергей
Владимирович**

~ С. **08** ~

8 (37) 2020

НЕВРОЛОГИЯ

СТРУКТУМ 500 мг

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Необходимый компонент
базисного лечения остеоартроза

Произведено
во Франции



Рекомендован*:

- ESCEO 2019 препарат первого выбора для лечения ОА коленных суставов¹
- ACR 2019 медикаментозная терапия ОА суставов кистей²
- EULAR 2018 препарат выбора для лечения ОА суставов кистей³
- APP «Хондроитин сульфат применяют по 500 мг 2 раза в день»⁴

* хондроитин сульфат

Список литературы: 1. Olivier Bruyere et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2019;00:1–14. 2. Sharon L. Kolasinski et al. Arthritis Care & Research. 2020; Vol.0; No.0:1–14. 3. Margreet Kloppenburg et al. Ann Rheum Dis. 2018 Aug 28. pii: annrheumdis-2018-213826. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. 4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Приказ №01-01/ф-19 от 02.04.2014 Ассоциации ревматологов России. Стр.14, 2013 г.

ОА – остеоартроз. ACR – Американский колледж ревматологов. ESCEO – Европейское общество по изучению остеоартрита и остеопороза. EULAR – Европейская антиревматическая лига. APP – Ассоциация ревматологов России.

Торговое название: Структурм. МНН: Хондроитин сульфат. Показания: Остеоартрозы, межпозвоночный остеохондроз. Способ применения: внутрь по 1 г/сут (по 1 капсуле 2 раза в день). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 15 лет. Меры предосторожности: не рекомендуется во время беременности и грудного вскармливания. С осторожностью: пациентам с кровотечениями и склонностью к кровотечениям. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. (РУ П N013685/01).

Pierre Fabre

Производитель: «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция. Адрес для приема претензий: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15. Тел.: +7 (495) 789-95-33, факс: +7 (495) 789-95-34. <http://www.pierre-fabre-russia.ru> Подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению.

Opinion Leader

лидер мнений

Издатель
АННА ГУРЧИАНИ
Главный редактор
СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА
Руководитель направления
ОЛЬГА ЗЮЗЮКИНА
Арт-директор
ЕЛЕНА МАППЫРОВА
Фотограф
НАТАЛИЯ ВРЕМЯЧКИНА

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре. Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303
от 01 июля 2016 года.
Издательство «Лидер Мнений»
125183, г. Москва, ул. Лихоборские бугры,
д. 6, оф. 30 / +7 (926) 317-4445
opinionleaderjournal@gmail.com

Электронную версию выпущенных
номеров журнала можно бесплатно
скачать на сайте:
www.opinionleaderjournal.com

Журнал распространяется
бесплатно, только среди врачей. 18+
Подписано в печать 16.09.2020
Тираж 2500 экз.

Типография «ТРЕК ПРИНТ»
+7 (495) 785-5733 / www.trackprint.ru

Фото на 1-й странице обложки:
**Доктор медицинских наук,
профессор
Лобзин Сергей Владимирович**

Перепечатка материалов,
опубликованных в журнале
Opinion Leader, допускается только
по согласованию с редакцией.

8 (37) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Неврология

Содержание

04–07

ФОРУМ

С. В. Лобзин /
**XXII Международный
неврологический конгресс
«Давиденковские чтения»
К 115-летию со дня
рождения профессора
А. Г. Панова**



08–12

КРУПНЫМ ПЛАНОМ

С. В. Лобзин /
**Роль неврологии
постоянно растет**

14–19

НАУЧНЫЙ ПОДХОД

С. В. Лобзин, В. Ю. Лобзин,
Е. Г. Клочева, В. В. Голдобин,
А. А. Зувев /

**Преимущество научных
подходов в изучении
дегенеративных и
сосудистых заболеваний
нервной системы**

20–27

НАУЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О. А. Никишина,
С. В. Лобзин /
**BDNF — биомаркер
когнитивных
нарушений у больных
миодистрофией Дюшенна**

реклама

НЕВРОЛОГИЯ

1 ~ Opinion Leader ~ # 37. 2020 ~ Неврология

>>

28–34

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Е. С. Струментова, В. Ю. Лобзин,
С. В. Лобзин /

**Нарушение обоняния,
поражение центральной
нервной системы
и риск развития
нейродегенеративных
заболеваний при COVID-19**

36–41

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ

С. В. Лобзин /
**Боли в нижней части спины.
Современное состояние
проблемы
и междисциплинарный
подход к ее решению**

42–46

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. Ю. Лобзин, К. А. Колмакова /
**Ночная артериальная
гипертензия как предиктор
развития болезни
Альцгеймера**

48–52

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

В. Ю. Лобзин, С. В. Лобзин,
М. Р. о. Ализаде, И. М. Ефимов,
А. В. Лапина, К. А. Колмакова /

**Проблемы клинической
диагностики
идиопатической
нормотензивной
гидроцефалии и ее
сочетания с болезнью
Альцгеймера**

54–60

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

М. Г. Соколова, С. В. Лобзин,
А. А. Зуев, О. С. Рощина /

**Корригирующая терапия
спинальной мышечной
атрофии II типа**

62–68

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

В. И. Головкин, М. А. Маметвелиев,
Ф. Я. Кузыева, Д. А. Гулак /

**Эффективность и
безопасность препарата
этилметилгидроксипиридина
сукцинат в
рамках последовательной
терапии при ишемических
инсультах у пожилых**

70–74

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Г. Н. Бельская /
**Современная
нейропротекция
в комплексном
лечении пациентов с
цереброваскулярными
заболеваниями**

76–79

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Н. М. Тertyшная, В. В. Голдобин,
Е. Г. Клочева, А. С. Лобзина,
Г. Г. Агбайи, В. В. Арцимович /

**Реабилитационное лечение
в восстановительном
периоде церебральных
инсультов**

80–85

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г. И. Шварцман, Е. М. Перлова /
**Влияние уровня
витамина D на развитие
психоэмоциональных
расстройств
и показатели качества
жизни больных с
цереброваскулярной
болезнью**

86–91

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

Ф. И. Девликамова /
**Вертеброгенная
миофасциальная боль:
от теории к практике.
Эффективность локальной
инъекционной терапии
препаратами
с медленным структурно-
модифицирующим
действием**



S SOLOPHARM

Раствор
для внутривенного
и внутримышечного
введения 50 мг/мл

УЛУЧШАЕТ
метаболизм
и кровоснабжение
головного мозга

УМЕНЬШАЕТ
агрегацию тромбоцитов

СТАБИЛИЗИРУЕТ
мембраны клеток

ОБЛАДАЕТ
гиполипидемическим
действием

Эврин

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

Российский антигипоксанта и антиоксиданта с мультифакторным механизмом прямого энергизирующего действия, также обладающий антигипоксическим, стресспротекторным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием.

SOLOPHARM

S | раствор для внутривенного
и внутримышечного введения

Эврин 50 мг/мл

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

вскрытие ампулы
без порезов

10 ампул x 2 мл

**ФОРМА
ВЫПУСКА:**
стеклянные
ампулы СВР
2 мл №5 №10
и 5 мл №5

XXII МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС «ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

К 115-летию со дня рождения профессора
А. Г. Панова

ФОРУМ



С. В. Лобзин

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Неврология в Санкт-Петербурге имеет богатую историю, насыщенную яркими всемирно известными именами, научными трудами, открытиями и событиями. Кафедра неврологии имени академика С. Н. Давиденкова Северо-Западного государственного медицинского университета Минздрава России занимает весьма важное место в формировании научного вклада в петербургскую школу. А профессор Александр Гаврилович Панов — яркий представитель отечественной неврологии

3 июня 1885 года в столице Российской империи городе Санкт-Петербурге Высочайшим Указом был создан первый в мире институт для усовершенствования отечественных врачей. Этот вуз получил гордое наименование — Императорский Клинический институт Великой Княгини Елены Павловны. Преподавание неврологии для врачей института в 1889 году было поручено профессору-терапевту Федору Михайловичу (Теодору Мечиславовичу) Оппенховскому, который очень хорошо знал и умело преподавал основы неврологии для врачей-курсантов. Цикл лекций профессора назывался «Болезни нервно-мышечной системы и электротерапия». Таким образом, сам того не предполагая, Ф. М. Оппенховский заложил будущую стратегическую линию развития кафедры, которой она стремится соответствовать. Сама же кафедра неврологии была основана 13 мая 1893 года. Первым

в истории кафедры заведующим был избран Осип Осипович Мочутковский, вошедший в историю медицины как героический врач-исследователь, прививавший самому себе кровь больных сыпным и возвратным тифом и описавший те симптомы, которые при этом развивались. Эксперименты с собственным здоровьем не прошли бесследно — в итоге О. О. Мочутковский скончался. В 1903 году заведующим кафедрой был избран действительный статский советник профессор Леонид Васильевич Блуменау. Воспитанник Императорской Военно-медицинской академии и чрезвычайно талантливый человек получил великолепное образование. Он свободно владел девятью языками и после окончания академии с отличием, защитив диссертацию на степень доктора медицины, получил возможность заграничной стажировки в лучших европейских клиниках. Судьба свела Л. В. Блуменау с нейроанатомом Г. Вальдейром (Берлин), нейрористологом К. Гольджи (Пави,

Италия), великими французскими неврологами Ж. М. Шарко (Париж), Ж. Дежерин (госпиталь Бисетр, Франция), знаменитым психиатром Ж. Маньяном. Совместная работа со столь блестящими учеными позволила Л. В. Блуменау стать поистине одним из выдающихся отечественных исследователей и опубликовать в 1925 году не утративший по сей день своей актуальности и глубины монографический труд «Мозг человека». Кроме того, под псевдонимом «Леонид Данилин» Л. В. Блуменау выпустил около 600 переводов работ античных писателей и сочинил трагедию «Ипатия». После смерти Л. В. Блуменау в 1932 году кафедру возглавил академик АМН СССР профессор Сергей Николаевич Давиденков. Родившийся в 1880 году в дворянской семье в Риге С. Н. Давиденков окончил в 1904 году Московский университет и был направлен на военную службу в Маньчжурию, где служил в военном госпитале. Впоследствии Давиденков оказался в Харькове, где в 1911 году защитил докторскую



Александр Гаврилович Панов

Заслуженный деятель
науки РСФСР, профессор

диссертацию и стал профессором, а после ликвидации Харьковского женского медицинского института был направлен в город Баку, где в 1920 году был основан Азербайджанский государственный университет. С. Н. Давиденков создал кафедру неврологии, стал деканом, а затем и ректором этого университета. В Азербайджане Сергей Николаевич вел большую научную и лечебную работу. Именно в Баку С. Н. Давиденков обратил внимание на высокую частоту наследственных болезней нервной системы, связанных прежде всего с близкородственными браками, что

не только определило стратегию дальнейших научных исследований, но также позволило ему стать пионером мировой нейрогенетики. Уже в 1925 году С. Н. Давиденков опубликовал руководство «Наследственные болезни нервной системы». В дальнейшем он некоторое время поработал в Москве, а с 1932 по 1961 год руководил кафедрой Ленинградского ГИДУВа, предшественницей настоящей кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. Научное наследие академика АМН СССР Сергея Николаевича обширно и глубоко. Он первым описал особую форму нервно-мышечного заболевания — лопаточно-перонеальную амиотрофию, сделал немало научных открытий в области нейрогенетики и клиники нервных болезней. Под руководством С. Н. Давиденкова подготовлено и защищено 60 диссертаций, 29 из которых — докторские. В 1997 году кафедре было присвоено имя академика С. Н. Давиденкова, а в 1998 году здесь впервые была проведена научно-практическая конференция «Давиденковские чтения», которая за эти годы достигла масштабов международного неврологического конгресса, традиционно собирающего тысячи отечественных и зарубежных неврологов. В последние годы в научных заседаниях конгресса приняли участие ведущие специалисты-неврологи многих стран мира — Великобритании, Австрии, Италии, Швеции, Швейцарии, Германии, Норвегии, Израиля. Материалы конгресса находят отражение в ежегодном сборнике тезисов докладов, в официальном издании Всемирной Федерации Неврологов (World Federation of Neurology) — World Neurology (2017, 2019). Сложилась добрая традиция выпуска монографий из серии «Классики отечественной неврологии», выпущены 3 тома:

При выборе основной темы традиционного неврологического конгресса XXII «Давиденковские чтения» мы сочли необходимым остановиться в первую очередь на проблемах нейроинфекций и посвятить предстоящее крупное мероприятие 115-летию со дня рождения профессора Александра Гавриловича Панова

М. И. Аствацатуров, избранное, 2017 (к 140-летию со дня рождения); С. Н. Давиденков, избранное, 2018 (к 125-летию со дня основания кафедры); В. С. Лобзин, избранное, 2019 (к 95-летию со дня рождения). С 2011 года, после объединения Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО) и Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова и создания Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, объединенная кафедра приобрела возможность гордиться общей историей и вкладом в нее выдающихся ученых, среди которых, безусловно, академик В. М. Бехтерев, его ученики — первый в истории медицины профессор-нейрохирург Л. М. Пуссепп, а также основоположник отечественной военной невропатологии заслуженный деятель науки России профессор М. И. Аствацатуров и многие другие.

Судьба распорядилась так, что в нынешнем, очень непростом в эпидемиологическом плане, 2020 году исполнилось 115 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Александра Гавриловича Панова. А. Г. Панов родился 2 мая 1905 года в городе Богучаре Воронежской области. Закончил ГИМЗ в Ленинграде (предшественник Ленинградского Санитарно-гигиенического медицинского института и академии им. И. И. Мечникова), затем аспирантуру здесь же. После окончания аспирантуры был призван на военную службу матросом на Тихоокеанский флот, после армии занял должность начальника неврологического отделения Военно-морского госпиталя во Владивостоке (имея непостижимое по современным понятиям воинское звание «врач-краснофлотец»). Прекрасное образование, природный глубокий ум и наблюдательность, чутье настоящего клинициста по-

зволили молодому 30-летнему доктору А. Г. Панову впервые описать клинику одного из тяжелейших вирусных заболеваний человека — клещевого энцефалита. В 1935 году А. Г. Панов сделал доклад на заседании общества врачей Владивостока, сообщив о новой клинической форме нейроинфекции, а также обратился с докладной запиской в тогдашний Наркомздрав СССР (нынешний Минздрав) об открытом заболевании. Так появилось первое клиническое описание клещевого энцефалита, получившего в мировой медицинской литературе наименование «русский энцефалит», или энцефалит А. Г. Панова. В дальнейшем А. Г. Панов вернулся в Ленинград, защитил диссертацию, посвященную открытому заболеванию, опубликовал первую монографию «Клещевой энцефалит» и стал основателем крупной отечественной неврологической школы. Многие ученики А. Г. Панова сами стали известнейшими профессорами и видными учеными: В. С. Лобзин, А. П. Зинченко, А. А. Михайленко, Н. И. Команденко. Автору данной заметки посчастливилось лично знать этого выдающегося ученого — проницательного клинициста, обаятельного и мудрого человека, каким был Александр Гаврилович Панов. Поэтому при выборе основной темы предстоящего в сентябре 2020 года традиционного неврологического конгресса XXII «Давиденковские чтения» мы сочли необходимым остановиться в первую очередь на проблемах нейроинфекций и посвятить предстоящее крупное мероприятие 115-летию со дня рождения профессора Александра Гавриловича Панова. Планируется выпуск 4-го тома монографии из серии «Классики отечественной неврологии», посвященного А. Г. Панову.





КРУПНЫМ ПЛАНОМ

РОЛЬ НЕВРОЛОГИИ ПОСТОЯННО РАСТЕТ

Мастерство невролога — это умение думать
и правильно пользоваться неврологическим
МОЛОТКОМ

**Заведующий
кафедрой неврологии
имени академика
С. Н. Давиденкова
СЗГМУ
им. И. И. Мечникова
доктор медицинских
наук, профессор
Лобзин Сергей
Владимирович
о роли неврологии
и врача-невролога
в современной
медицине**

Профессор В. С. Лобзин в неврологии человек не случайный. Его отец был известным неврологом, заведующим кафедрой в ленинградском ГИДУВе, возглавлял Общество врачей-неврологов Санкт-Петербурга. Сергей Владимирович пошел по его стопам и сегодня передает свой богатый профессиональный опыт молодым специалистам. В. С. Лобзин выступает в качестве председателя оргкомитета конгресса «Давиденковские чтения». — Сергей Владимирович, вы не первый год возглавляете оргкомитет «Давиденковских чтений», расскажите, пожалуйста, об особенностях предстоящего XXII конгресса.

— Действительно, в этом году конгресс состоится уже в 22 раз. Необходимо отметить, что за эти годы наш форум вырос из вузовской конференции с числом участников около 100 человек в крупнейший в Санкт-Петербурге и в Северо-Западном регионе России международный неврологический конгресс, в котором принимали участие очно до 1500 делегатов со всех уголков нашей необъятной Родины, стран ближнего и дальнего зарубежья. Так сложилось, что поделиться своим опытом рады крупнейшие неврологи мира, и делегаты конгресса с глубоким вниманием слушали доклады, посвященные наиболее острым, актуальным и злободневным проблемам нашей специальности. Традиционно мы стараемся приурочить конгресс к юбилейным датам в истории отечественной, и в

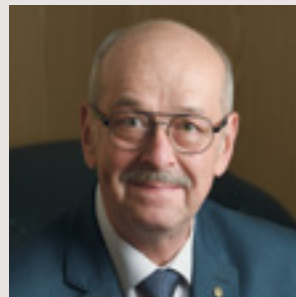
первую очередь петербургской неврологии. Ни для кого не секрет, что питерская неврологическая школа не только старейшая в стране, но и богата именами гениальных соотечественников, например, таких как И. П. Мержеевский, В. М. Бехтерев, первый в истории мировой медицины профессор-нейрохирург Людвиг Мартынович Пуссепп, один из одареннейших учеников Бехтерева, основоположник отечественной военной неврологии профессор М. И. Аствацатуров, первооткрыватель клещевого энцефалита профессор А. Г. Панов, пионер мировой нейрогенетики академик АМН СССР профессор С. Н. Давиденков — список наших выдающихся соотечественников-неврологов, к слову сказать, хорошо известных в мире, можно продолжать бесконечно.

Стало очень хорошей традицией к этим важным юбилейным датам выпускать монографии, посвященные творчеству вышеперечисленных ученых. Нам уже удалось опубликовать за последние годы 3 тома коллекционных монографий, посвященных работам М. И. Аствацатурова, С. Н. Давиденкова, В. С. Лобзина. В этом году к открытию конгресса надеемся подарить читателям возможность познакомиться с творчеством легендарного ученого Александра Гавриловича Панова, волею судеб ставшего в 1935 году первооткрывателем тяжелейшего заболевания — клещевого энцефалита. Выпуск запланирован и подготовлен также к юбилейной дате — 115-летию со дня рождения ученого. В это коллекционное издание мы сочли вполне уместным включить книгу ученика А. Г. Панова, профессора Анатолия Андреевича Михайленко, с очень трогательным и уважительным жизнеописанием драматического жизненного и творческого пути А. Г. Панова. К великому сожалению, профессор Михайленко в июле этого года скончался. К несчастью, причиной смерти ученого, стала новая коронавирусная инфекция.

Эта пандемия, бушующая сейчас по всему миру, безусловно, накладывает свой отпечаток на практическую, научную и лечебную работу врачей-неврологов. Вполне вероятно, что предстоящий в сентябре конгресс придется проводить в ставшем уже привычным онлайн-формате. Хотя, с моей точки зрения, формат видеоконференции никогда не сможет заменить живого общения между коллегами из разных городов и стран.

— Конгресс проходит с международным участием, и ваша кафедра наверняка сотрудничает с зарубежными специалистами. С коллегами из каких стран у российских неврологов сложилось наиболее тесное профессиональное сотрудничество? Возможно, проводятся какие-то совместные исследования?

— В последние годы у нашей кафедры, да и у меня лично сложились очень продуктивные научные и творческие контакты с лидерами мировой неврологии.



**Лобзин
Сергей
Владимирович**

д. м. н., профессор

Заведующий кафедрой неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова МЗ России. В 1981 году окончил факультет подготовки врачей для ВМФ Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Служил в ВМФ, затем в 1985 году поступил в клиническую ординатуру при кафедре нервных болезней ВМедА им. С. М. Кирова, по окончании которой был направлен для продолжения службы в составе действующей армии в Афганистан, где выполнял обязанности военного невролога в реальных боевых условиях.

После службы в Афганистане вернулся в Военно-медицинскую академию им. С. М. Кирова на кафедру нервных болезней, где прошел

Так, среди наших коллег-друзей можно назвать бывших президентов Всемирной федерации неврологов профессоров Владимира Хачинского (Канада), Раада Шакира (Великобритания), генерального секретаря Всемирной федерации неврологов Вольфганга Гризольда (Австрия), действующего президента WFN (Всемирной Федерации неврологов) професора Вильяма Кэрролла. Среди гостей и лекторов «Давиденковских чтений» побывали ученые из Италии, Швейцарии, Израиля, Великобритании (профессор Аластер Комптон, прославившийся исследованиями рассеянного склероза), Нидерландов (профессор Марианна де

путь от старшего ординатора клиники до профессора кафедры. В 1993 году защитил кандидатскую, а в 2001 году — докторскую диссертацию, посвященную актуальным проблемам ангионеврологии. С 2006 года утвержден в звании профессора, с 2009 года, после увольнения из рядов Вооруженных Сил, избран вначале профессором кафедры неврологии СПбМАПО, а в 2011 году — заведующим кафедрой неврологии им. С. Н. Давиденкова. С. В. Лобзин — член Президиума правления Всероссийского научного общества неврологов Санкт-Петербурга, член президиума Северо-Западного общества по изучению боли, член ученого совета СЗГМУ им. И. И. Мечникова, член ученого совета терапевтического факультета университета, член диссертационного совета ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, член Всемирной федерации неврологов, действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств, член редколлегий рецензируемых научных журналов («Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета», «Морская медицина», «Кубанский научный медицинский вестник», «Медицинский академический журнал»), газеты «Неврьюс», заместитель декана терапевтического факультета. При научном консультировании профессора С. В. Лобзина защищены 3 докторские и 15 кандидатских диссертаций. С. В. Лобзин автор более 300 научных публикаций в отечественной и зарубежной научной литературе, десяти монографий и руководств, учебных и учебно-методических пособий.

Виссер — лидер в изучении нервно-мышечной патологии), а также наши соседи из Швеции (профессор Бо Норрвинг — один из лидеров мировой ангионеврологии). Но особенно теплые контакты у нас завязались с коллегами из Норвегии. У нас идут совместные научные исследования, мы проводим ежегодные семинары «Неврология в Северной Европе», обмениваемся студентами, аспирантами, преподавателями. Хочется отдельно поблагодарить норвежских коллег — профессоров Нильса Эрика Гильхуса, Ларса Томассена, Тиину Реканд, Оле-Бьорна Тиснесса, Ларса Бо и многих других за взаимно интересное сотрудничество.

— Неврология вызывает профессиональный интерес не только у неврологов, о чем свидетельствует и состав участников конгресса. При самых разных заболеваниях все большее значение приобретает междисциплинарный подход. Насколько продуктивно, на ваш взгляд, происходит такое взаимодействие специалистов в оказании помощи пациентам с неврологической патологией?

— Пожалуй, неврология сегодня является не только базисной медицинской специальностью повышенной сложности, но и одной из самых востребованных в мире. Дело в том, что сложно себе представить любое заболевание человека, где не потребовалась бы помощь врача-невролога. Достаточно вспомнить самое частое хроническое заболевание — боли в нижней части спины. Церебральные инсульты, болезнь Паркинсона, деменции, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, эпилепсия, нейроинфекции (менингиты и энцефалиты) — это лишь короткий перечень болезней, которыми занимаются врачи-неврологи. Ну а теперь к этому списку добавился и COVID-19. Ведь не случайно среди основных симптомов инфекции есть нарушения обоняния, что может свидетельствовать о раннем поражении нервной системы. Конечно же, нам необходим междисциплинарный подход, и, надо сказать, он весьма продуктивен. В прошедшем году на нашем конгрессе мы специально организовали междисциплинарные сессии с привлечением кардиологов, терапевтов, ревматологов, офтальмологов, эндокринологов, специалистов в области медицинской реабилитации, психиатров и психотерапевтов, хирургов-травматологов, нейрохирургов, врачей общей практики и многих других. Вместе и сообща, как мне представляется, мы можем горы свернуть.

— Один из самых сложных в практике невролога моментов — диагностика. Появились ли в последнее время какие-то новые методики в постановке диагноза?

— Классическая клиническая неврология базируется на так называемой топической диагностике — клиническом методе, предполагающем осмотр больного с помощью неврологического молоточка. Подчас наши коллеги — смежные специалисты испытывают благоговейный восторг, когда опытный невролог, собрав анамнез болезни, выслушав жалобы больного, проанализировав хронологию возникновения симптомов и в довершение «постучав» молоточком, ставит диагноз, который тотчас же подтверждается при выполнении компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Конечно, современные лучевые, электрофизиологические и иные методики нам необходимы, как хлеб и воздух, но хочу еще раз подчеркнуть, что мастерство невролога — это умение думать и правильно пользоваться неврологическим молотком. Однако наука, как

Молодые ученые — настоящие энтузиасты своего дела, отдающие себя науке, но, мне кажется, по-иному и нельзя. Здесь приобретает особую роль личность педагога-наставника, способного увлечь, «заразить» ученика научной идеей

курьерский локомотив, постоянно мчится вперед, и мы с удовольствием берем на вооружение все самое новое и прогрессивное. Наверное, нам не всегда хватает исследований в области генетики, молекулярной биологии и генной инженерии.

— Насколько активно обновляются подходы к лечению неврологических больных?

— Подходы к лечению многочисленных неврологических расстройств постоянно обновляются и закрепляются в клинических рекомендациях и стандартах оказания неврологической помощи. Достаточно упомянуть использование клеточных технологий (стволовые клетки, кстати, открыты нашим соотечественником петербуржцем профессором А. Максимовым в 1905 году), новые прогрессивные методики — например, применение моноклональных антител при многих, казалось бы, неизлечимых болезнях, ну и так далее...

— Какие диагнозы по-прежнему особенно сложно поддаются лечению и требуют инновационных подходов?

— Наверное, в неврологии таких болезней, которые не только сложны в диагностике, но и тяжело поддаются лечению, больше, чем у наших коллег. Например, такое фатальное инкурабельное заболевание, как боковой амиотрофический склероз (болезнь Ж. Шарко или болезнь Лу Герига). Рассеянный склероз, поражающий преимущественно молодых людей, — пока мы также не располагаем абсолютно надежным способом избав-

ления от этой напасти. Этот печальный список можно продолжать долго.

— Как изменилась потребность человечества в неврологической помощи за последние лет пятьдесят? Какова роль неврологии в современном мире?

— Мне сложно ответить на этот вопрос, поскольку роль неврологии постоянно растет и в то же время недооценивается. Могу ответить словами канадского профессора В. Хачинского: «Именно головной мозг делает человека человеком, а мы, неврологи, стоим на страже функций этого самого важного органа человека».

— Все больше пациентов нуждаются в лечении болевого синдрома. Что нового предлагает современная медицина в этом направлении?

— Прежде всего хотелось бы подчеркнуть, что боль — одна из важнейших интегративных и необходимых функций организма. Причины болей различны по происхождению, тяжести и, если можно так выразиться, по степени опасности. Конечно, в этом вопросе преуспевают наши коллеги-анестезиологи. Однако простое назначение обезболивающих средств зачастую не приводит к необходимому результату. Хочется напомнить о том, что, например, мигренью и другими первичными головными болями страдают на земном шаре до полутора миллиардов человек. Здесь, опять-таки, возрастает роль врача-невролога как специалиста, определяющего стратегию обследования и лечения, а не просто назначающего анальгетики.

— Как заведующий кафедрой, как член диссертационного совета что бы вы могли сказать о молодых специалистах последних лет? Насколько они склонны к науке, в какой степени готовности они приступают к практике? Внушают ли они вам уверенность в достойном продолжении развития отечественной неврологии?

— В этом отношении есть вполне оправданный оптимизм, молодые ученые — настоящие энтузиасты своего дела, отдающие себя науке, но, мне кажется, по-иному и нельзя. Стоит заметить, что в нынешних условиях, когда молодых людей часто волнует благополучие и достаток, причем здесь и сейчас, заниматься наукой дело непростое. Однако в последние годы растет число, а самое главное, на мой взгляд, качество выполняемых научных работ. И здесь приобретает особую роль личность педагога-наставника, способного увлечь, «заразить» ученика научной идеей, с тем чтобы он смог сам сформулировать те вопросы, на которые предстоит найти ответы.

□



Визуальные решения ваших идей

Издательский дом «Лидер Мнений» производит печатную продукцию для компаний и мероприятий. Привилегии докторам и кафедрам при заказе научной литературы и материалов для научных конференций.

Дизайн, редакция, корректура, верстка, печать и доставка:

монографии / книги / журналы / отчеты / буклеты / брошюры / корпоративный стиль / сувенирная продукция / календари / баннеры / корпоративная пресса / POS-материалы

Звонить: +7 926 317 44 45

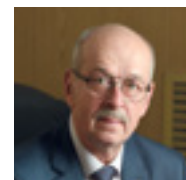
+7 903 966 92 72

Писать: opinionleaderjournal@gmail.com



ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОДХОДОВ В ИЗУЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНЫЙ ПОДХОД



С. В. Лобзин



В. Ю. Лобзин



Е. Г. Клочева



В. В. Голдобин



А. А. Зуев

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Изучение патогенеза болезней нервной системы и патофизиологических механизмов, лежащих в основе их развития, — чрезвычайно сложная задача. Отечественная и зарубежная научные школы имеют много общего. Вместе с тем, научный подход в исследованиях, преподавании неврологии и клинической диагностики в нашей стране выгодно отличается. Отечественные врачи всегда лучше владели искусством сбора анамнеза и клинического обследования больного при минимально достаточном использовании дополнительных методов диагностики

Нервная система недоступна для непосредственного осмотра, поэтому выявление и правильная интерпретация неврологических симптомов — главный принцип клинической неврологии, а умение методично, последовательно и грамотно обследовать больного — вершина врачебного искусства [1]. Именно поэтому в обследовании больного в неврологии абсолютно неприемлем фрагментарный, поверхностный «экспресс-подход», равно как и выявление сомнительных реакций и рефлексов у обследуемого. Систематическое преподавание медицинских наук на европейских медицинских факультетах достаточно быстро вскрыло недостаточность одной лишь теоретической подготовки. Изучение признаков болезней только в аудитории делало невозможным переход будущего врача к самостоятельной практической деятельности.

В отличие от западной системы подготовки, отечественная система медицинского образования с первых шагов становления госпитальных школ во главу угла ставила обучение у постели больного, а сами школы создавались при крупных госпиталях, где обучаемые могли непосредственно познакомиться с самой разнообразной патологией. Отечественные врачи всегда лучше владели искусством сбора анамнеза и клинического обследования больного при минимально достаточном использовании дополнительных методов диагностики. Именно этот подход положен в основу клинической неврологической оценки пациента в целом и, в особенности, обследования больного с цереброваскулярной и нейродегенеративной патологией. Диагностика как дегенеративной, так и сосудистой патологии головного мозга основывается на выявлении неврологических синдромов. Именно клинические признаки, а не лабораторные или рентгенологические маркеры дают

возможность установления точного диагноза. Сосудистая патология нервной системы предусматривает развитие комплекса взаимосвязанных признаков, которые при правильной интерпретации и тщательном сборе анамнеза в диагностическом плане трактуются всегда однозначно. Дегенеративная патология нервной системы представлена множеством самостоятельных нозологических форм, которые определяются преобладанием соответствующей симптоматики. Чаще всего это болезни с когнитивными, мозжечковыми, пирамидными и экстрапирамидными нарушениями. Преемственность научных подходов в исследовании дегенеративных болезней нервной системы наиболее ярко прослеживается на примере экстрапирамидных расстройств. В изучении таких нарушений определяющей всегда была клиническая картина заболевания. Вместе с тем, можно выделить несколько этапов изучения таких расстройств. Первый этап — фе-

номенологический — представлен работами Джеймса Паркинсона (1817), Г. Гентингтона (1872), Жана Мартена Шарко (1885), а также отечественных исследователей — В. М. Бехтерева (1897), Л. С. Минора (1929), С. Н. Давиденкова (1913, 1932) и ряда других исследователей, которые сделали яркие и детальные описания отдельных экстрапирамидных синдромов и заболеваний (малой хорей, дрожательного паралича, наследственной хорей, эссенциального тремора, торсионной дистонии и т. д.). Каждая из этих работ легла в основу последующего изучения соответствующих нозологических форм. В особенности необходимо отметить Дж. Паркинсона, который в своем «Эссе о дрожательном параличе» (1817) описал клиническую картину одного из самых распространенных неврологических заболеваний современности. Паркинсон жил в эпоху Просвещения и потратил немалую часть своей жизни на лечение больных, поиск закономерностей в природном мире. Обстоятельность метода, который применял Паркинсон при сборе и классификации своего клинического материала, его новаторское использование «наблюдений на улице» — основа научного подхода в описании неврологических симптомов. Ведь и в наше время грамотный невролог уже по походке и по поведению человека, по некоторым визуальным признакам, еще до начала общения с пациентом, в ряде случаев может с высокой вероятностью предугадать нозологический диагноз. Паркинсон подробно охарактеризовал тремор, описав его преимущественно как тремор покоя, замедленность движений (назвав это параличом), а также нарушения позы и ходьбы. Спустя годы клиническую картину болезни дополнил целый ряд новых симптомов: вегетативные нарушения, эмоциональные, когнитивные расстройства и многие другие. В

1877 году Ж. М. Шарко установил, что тремор не является облигатным симптомом этого заболевания и, выражая признательность автору первого описания болезни, присвоил ей имя Джеймса Паркинсона [2]. Следующий этап изучения — патоморфологический — был связан с работами В. А. Муратова (1903, 1908), С. Уилсона (1912), Ф. Леви (1914), К. Клейста (1918), К. Н. Третьякова (1919), Г. Шпатца (1921). Главные достижения этого этапа — установление связи расстройств движения с поражением подкорковых образований, разработка целостной концепции экстрапирамидной системы, нахождение патоморфологических маркеров болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваний. Большое значение в исследовании экстрапирамидной патологии имели исследования летаргического энцефалита, эпидемия которого оставила после себя многообразные экстрапирамидные расстройства (К. Экономо, 1918), а также работы С. Уилсона (1912) и Н. В. Коновалова (1948, 1955) по клинике и патоморфологии гепатолентикулярной дегенерации. Третий важнейший этап изучения экстрапирамидных расстройств — нейрохимический — начался во второй половине XX века. Открытие роли недостатка дофамина в патогенезе болезни Паркинсона и создание препаратов леводопы стали одними из самых значимых достижений этого этапа (Г. Эхрингер, 1960). Большое значение имели исследования осложнений нейролептической терапии, убедительно показавшие, что даже в отсутствие явного морфологического субстрата расстройства движения могут иметь органическую природу и объясняться нейромедиаторными изменениями в экстрапирамидной системе. Нейрохимические исследования позволили не только изучить особенности нейромедиа-

торных расстройств при различных заболеваниях, но и разработать новые лекарственные средства для лечения экстрапирамидных расстройств. В последние десятилетия изучение нейродегенеративных расстройств стало одним из наиболее динамично развивающихся направлений в неврологии. Наряду с клиницистами важный вклад в исследование нейродегенеративной патологии вносят представители фундаментальных нейронаук: нейробиологи, нейрофизиологи, нейрохимики, нейрофармакологи. Одно из наиболее перспективных научных направлений — молекулярно-генетическая диагностика. Обнаружение генетических маркеров наследственных заболеваний, оценка влияния генетических факторов риска на течение заболевания, разработка методов генной терапии способны радикально преобразить подходы к диагностике и лечению этих заболеваний. Открытие роли внутриклеточного накопления белков (тау-протеина, альфа-синуклеина, прионного белка), понимание влияния окислительного стресса, апоптоза на развитие нейродегенеративных процессов способствовали формированию новых представлений о патогенезе многих экстрапирамидных заболеваний. Важнейшим событием была разработка метода лечения гиперкинезов с помощью препаратов ботулинического токсина, который стал для многих больных с фокальной дистонией таким же ценным приобретением, как и открытие леводопы для лечения болезни Паркинсона [3]. История изучения когнитивных нарушений и деменции еще более поучительна в свете приоритета описания такого заболевания как болезнь Альцгеймера. Болезнь названа в честь немецкого ученого Алоиса Альцгеймера (1864–1915), выступившего на 37-м заседании

Юго-Западного общества немецких психиатров в Тюбингене 3 ноября 1906 года с докладом под названием «Tiber Eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde» («О своеобразном заболевании коры головного мозга»). Основой доклада ученого послужила история заболевания его пациентки Августы Детер (Auguste Deter), наблюдавшей с 51 года в течение 4 лет в госпитале для душевнобольных и больных эпилепсией во Франкфурте-на-Майне и умершей 8 апреля 1906 года. Пациентка страдала прогрессирующей потерей памяти, нарушениями речи, сочетающимися с поведенческими и аффективными нарушениями. При патоморфологическом исследовании были выявлены нейропатологические маркеры заболевания, такие как амилоидные (сенильные) бляшки и внутриклеточные нейрофибриллярные клубки. В 1910 году ученик Альцгеймера Эмиль Крепелин предложил называть случаи пресенильной деменции (с началом заболевания в возрасте до 65 лет) болезнью Альцгеймера. В дальнейшем к заболеванию стали относить все деменции с соответствующей клинической картиной вне зависимости от возраста дебюта заболевания. Однако патоморфологические изменения головного мозга у умерших, имевших при жизни когнитивные нарушения, в отечественной литературе были описаны раньше, чем свои результаты опубликовал А. Альцгеймер. В 1887 году на кафедре нервных и душевных болезней Императорской Военно-медицинской академии Степаном Александровичем Беляковым под руководством одного из основоположников отечественной неврологии И. П. Мерзеевского была выполнена диссертация на соискание ученой степени доктора медицины на тему «О патологоанатомических изменениях центральной нервной системы при

В последние годы в Северо-Западном государственном медицинском университете им. И. И. Мечникова активно изучается болезнь Альцгеймера и смешанная деменция. Особенно тщательно разрабатывается направление ранней диагностики, при которой своевременно начатая медикаментозная терапия дает оптимальный терапевтический эффект

старческом слабоумии». В работе были описаны клинические и патоморфологические признаки когнитивных нарушений в пожилом возрасте, достаточно подробно представлены данные о значении атрофических изменений головного мозга, обнаружено отложение амилоида в тканях головного мозга, сделана попытка раскрыть патогенез этих изменений, подчеркнуто значение повреждения ассоциативных зон в генезе когнитивных нарушений. Кроме того в работе было описано сочетание нейродегенеративного и сосудистого процессов, которое часто встречается в пожилом возрасте и составляет в настоящее время основу концепции так называемой «смешанной деменции» [4, 5].

В последние годы в Северо-Западном государственном медицинском университете им. И. И. Мечникова активно изучается болезнь Альцгеймера и смешанная деменция. Особенно тщательно разрабатывается направление ранней диагностики, при которой своевременно начатая медикаментозная терапия дает оптимальный терапевтический эффект. Изучены патогенетические закономерности формирования когнитивных нарушений. Сотрудники Университета ведут исследование белков цереброспинальной жидкости, генетических факторов, факторов риска сосудистой патологии при деменциях, разрабатывают методики ранней диагностики не только с применением ультрасовременных ин-

струментальных методов, но и с помощью рутинной нейропсихологической диагностики. При патоморфологическом исследовании у умерших с сосудистой патологией обнаружены амилоидные бляшки в паренхиме мозга, а при болезни Альцгеймера — отложения амилоида в церебральных сосудах, что свидетельствует о тесной взаимосвязи этих двух, на первый взгляд, совершенно разных патологических процессов. Совместно с сотрудниками Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова разработана модель, позволяющая с высокой точностью дифференцировать болезнь Альцгеймера, сосудистую и смешанную деменцию [6]. Изучение сосудистой патологии нервной системы привлекает внимание исследователей с древних времен. Первые упоминания об инсульте встречаются в описаниях Гиппократов, относящихся к 460 году до н. э., в которых говорится о случаях потери сознания при болезни головного мозга. Позднее Гален предложил термин «апоплексия» (удар). В 1628 году Уильям Гарвей, изучая циркуляцию крови в организме, определил насосную функцию сердца. Именно эти зна-

ния заложили фундамент для изучения предпосылок к развитию церебрального инсульта и показали значение повреждения сосудов в этом процессе. В 1658 году Верфер впервые охарактеризовал причины развития инсульта: закупорку артерий или излитие крови в ткань мозга. Ему же принадлежит первое описание клинических случаев — первых упоминаний о транзиторных ишемических атаках. В 1664 году Томас Виллис определил роль сосудистых анастомозов между основными артериями, которые снабжают головной мозг, и показал, что при закупорке одной из артерий инсульта можно избежать, так как возможен приток крови другим путем. От его имени и получила свое название сосудистая система головного мозга — «виллизиев круг». Большой вклад в исследование инсульта внес Рудольф Вирхов в XIX веке. Он предложил термины «тромбоз» и «эмболия», которые до сих пор являются ключевыми в дискурсе о профилактике, диагностике и лечении инсульта. Профилактике инсультов способствовала немецкая фармацевтическая компания Bayer, которая в 1899 году впервые выпустила аспирин (ацетилсали-

циловую кислоту), применяющийся по сей день в качестве основного препарата для профилактики сердечно-сосудистой патологии. Большая часть исследований и открытий в изучении инсульта сделаны в XX веке. Разработка направлений диагностики и лечения сосудистой патологии мозга тесно связана с именами отечественных ученых: П. А. Преображенского, Н. К. Боголепова, Е. В. Шмидта, Г. А. Акимова, Н. В. Верещагина, М. М. Одинака, З. А. Суслиной. Одни из ведущих проявлений цереброваскулярной патологии — когнитивные нарушения. Первые описания таких расстройств основаны на примерах постинсультной деменции. Концепция сосудистой деменции впервые была предложена в XVI веке, когда Jaso de Pratis использовал термин «Dementia stroke correlate» в своем труде «De cerebri morbis», изданном в 1549 году. В 1672 году Т. Willis описал наиболее важные факторы риска развития деменции, включая возраст и цереброваскулярные болезни, и первым привел клинические наблюдения пациентов с сосудистой деменцией. В начале XIX века J. Cooke подробно описал «интеллектуальный дефицит среди последствий апоплексии». Возможность развития когнитивных нарушений сосудистого генеза не только после инсульта была подробно продемонстрирована несколько позже, когда в 1896 году Emil Kraepelin в свой учебник по психиатрии включил раздел «Arteriosclerotic dementia» среди других вариантов сенильной деменции. По сути, это стало продолжением идей О. Binswanger и А. Alzheimer, которые провели серию клиничко-патологических корреляционных исследований, описав четыре различных варианта сосудистой деменции (артериосклеротическая дегенерация головного мозга, периваскулярный

Кафедра неврологии
им. акад. С. Н. Давиденкова
СЗГМУ им. И. И. Мечникова,
бережно сохраняя
традиции преподавания
клинических дисциплин, и
в наше время находится на
передовой отечественных
неврологических исследований

глиоз мозговой коры, постинсультная деменция и хронический прогрессирующий субкортикальный энцефалит). Основу работ составили клиническая и патологическая дифференциация артериосклеротических поражений головного мозга от сенильной деменции и нейросифилиса. А. Alzheimer и О. Binswanger пришли к выводу, что «артериосклеротическая деменция» составляет большой клиничко-патологический спектр. Однако этот термин некорректно стал синонимом термина «сенильная деменция», и считалось, что кортикальная атрофия у пожилых людей — это результат прогрессивного уменьшения церебральной перфузии, ведущей к гипоксической нейрональной гибели. В последующем основной акцент в изучении сосудистой деменции вновь был сделан на установлении связи с перенесенным ишемическим или геморрагическим инсультом, а также с повторными преходящими нарушениями мозгового кровообращения. Особое значение придавалось повторным инсультам, которые приводят к формированию множественных инфарктов головного мозга. Длительное время сохранялся традиционный взгляд на зависимость развития деменции от объема инфарктов (>100 см³), предложенный Tomlinson et al. (1970). Пересмотрен он был лишь после нейропатологических исследований, показавших, что небольшие по размеру инфаркты и даже минимальные ишемические повреждения также могут приводить к деменции, хотя еще в 1901 году Pierre Marie описал «état lacunaire», связанный с постоянным интеллектуальным дефицитом [8]. Сегодня очевидно, что сосудистые когнитивные нарушения связаны с различными цереброваскулярными механизмами и изменениями мозговой

паренхимы, они имеют различные причины и клинические проявления. В последние годы на кафедре неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова активно разрабатываются вопросы диагностики и лечения хронической сосудистой патологии мозга [7]. Отдельные научные направления составляют сосудистые когнитивные расстройства [9]. Изучаются вопросы ранней диагностики ишемического инсульта, нервно-мышечных заболеваний, демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, болевых синдромов [10, 11]. Таким образом, отечественная и зарубежная медицинские школы имеют много общего. Вместе с тем, научный подход в исследованиях, преподавании неврологии и клинической диагностики в нашей стране выгодно отличается. По мере развития науки успешно использовались всевозможные методы диагностики: морфологические, нейропсихологические, электрофизиологические, рентгенологические, нейровизуализационные. Однако во все времена определяющее значение для изучения различных заболеваний нервной системы имела клиническая диагностика, оценка симптомов и признаков заболевания у постели больного. И в наше время во главу угла при проведении научных исследований ставится именно клиническая диагностика болезни. Именно знание нозологических особенностей каждой болезни отличает хорошего врача от недалекого лекаря и повышает шансы больного на выздоровление. Кафедра неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, бережно сохраняя традиции преподавания клинических дисциплин, и в наше время находится на передовой отечественных неврологических исследований.

Литература

1. Михайленко А.А. Клиническая неврология (семиотика и топическая диагностика): Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. 432 с.: илл.
2. Паркинсон Дж. Эссе о дрожательном параличе / Дж. Паркинсон; пер. с англ. М.В.Селиховой, ред. И.В.Литвиненко. СПб.: ВМА, 2010. 82 с.
3. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
4. Одинак М.М. Патоморфологические изменения при деменции: приоритет отечественных исследователей / М.М. Одинак [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016. Т. 116. №6, Вып. 2. С. 28–34.
5. Емелин А.Ю. Болезнь Альцгеймера / А.Ю.Емелин, В.Ю.Лобзин, И.С.Железняк, И.В.Бойков. СПб., 2016. 76 с.: илл.
6. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т. 115, № 11. С. 72–79.
7. Лобзин В.Ю. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / В.Ю.Лобзин, А.Ю.Емелин, С.В.Воробьев, И.А.Лупанов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. №2. С.51–56.
8. Емелин А.Ю. Сосудистые когнитивные нарушения / А.Ю.Емелин, В.Ю.Лобзин, И.С.Железняк, И.В.Бойков. СПб., 2016. 80 с.: илл.
9. Лобзин С.В., Лобзин В.Ю. Дискуссионные вопросы диагностики и терапии умеренных когнитивных нарушений // В кн.: Болезни нервной системы — механизмы развития, диагностика, лечение / Под ред. Е.И.Гусева, А.Б.Гехт. М.: ООО «Буки-Веди», 2017. 840 с.
10. Клочева Е.Г., Голдобин В.В., Тертышная Н.М., Осипова М.Ю. Клинический случай раннего выявления воспалительного варианта церебральной амилоидной ангиопатии // Неврологический вестник. 2019. Т. 11. №4. С. 83–87.
11. Голдобин В.В. Дифференцированный гемостазиологический подход к ишемическим инсультам различных типов // Медицинский алфавит. 2016. №13 (276). С. 44–46.



BDNF — БИОМАРКЕР КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МИОДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА



О. А. Никишина



С. В. Лобзин

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ), нейротрофический фактор головного мозга, фактор роста нерва, цилиарный нейротрофический фактор, когнитивные функции, когнитивные нарушения

В статье представлены результаты комплексного нейропсихологического и лабораторного обследования 44 больных мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ).

Цель исследования: изучить отдельные когнитивные функции у пациентов с диагнозом МДД, оценить нейротрофическую активность, выявить маркеры нейрональной деструкции, определяя в сыворотке крови концентрацию нейротрофических факторов (нейротрофического фактора головного мозга, BDNF), фактора роста нерва (NGF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у больных миодистрофией Дюшенна в динамике.

Выявлено, что у 39% больных МДД когнитивные функции снижены по сравнению с контрольной группой. Уровень BDNF достоверно снижен в группе больных МДД, имеющих когнитивные нарушения.

Миодистрофия Дюшенна относится к орфанным наследственным нервно-мышечным болезням. Этот диагноз встречается у 1 из 3500 новорожденных мальчиков [11]. Заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленным с X-хромосомой, развивается вследствие мутации или делеции (дупликации) в гене DMD (Duchenne muscular dystrophy), картированном на коротком плече X-хромосомы (Xp 21) и ответственном за синтез структурного мышечного белка дистрофина. В основе миодистрофии Дюшенна лежит нарушение синтеза белка дистрофина. Вследствие этого нарушения тормозится развитие нормально функционирующего мышечного волокна с последующей его дегенерацией. Мышечная слабость прогрессирует с формированием в дальнейшем мышечной дистрофии [3, 6, 13].

У части больных (20–30%), как один из синдромов заболевания МДД, развиваются когнитивные нарушения [11]. Несмотря на то, что патогенез заболевания известен, вопрос формирования когнитивного дефицита остается открытым.

В последние годы возрос интерес к изучению нейротрофической активности при различной патологии. Нейротрофины обеспечивают функционирование и жизнедеятельность от уровня нейрона до уровня центральной нервной системы в целом [1, 2, 3, 4, 10, 12]. Нейротрофические факторы, являясь пептидными молекулами, синтезируются на клеточном уровне (клетки-мишени, нейроны, клет-

ки глии) и способствуют дифференцировке, жизнедеятельности и дальнейшему росту клеток в центральной и периферической нервных системах. Вовлечение нервной ткани в патологический процесс характеризуется изменением уровня нейротрофинов как в нервной ткани, так и в сыворотке крови. По нашему мнению, изучение нейротрофической активности у больных МДД позволит получить достоверные данные о степени прогрессирования заболевания. В перспективе это позволит подобрать и оценить адекватную терапию [7, 8, 9, 13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского ГАУЗ «Хоспис (детский)», на клинических базах ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова. Всего в течение 2 лет обследовано 90 пациентов в возрасте от 7 до 47 лет. Основную группу составили 44 участника исследования, контрольную — 46. Пациенты каждой из групп были разделены на три подгруппы по возрасту: 7–11 лет, 12–18 лет, старше 18 лет. Контрольную группу составили 46 здоровых пациентов. Нами был разработан нейропсихологический кейс для оценки отдельных когнитивных функций (память, внимание, мышление) и адаптирован для больных МДД/МДБ. Методики для исследования памяти: методика запоминания 10 слов; запоминание 9 геометрических фигур; отсроченное воспроизведение 10 слов и 9 геометрических фигур; «Двойной тест» Мучника–Смирнова. Для исследования мышления были использованы 2 методики: «сравнение понятий» и «направленные вербальные ассоциации». Для исследования внимания применялась методика с использованием таблиц Шульте. Полученные результаты по каждой методике были переведены

в систему баллов. Оценивалась сумма баллов, набранных за весь комплекс методик [5]. Лабораторное обследование включало в себя определение в сыворотке крови уровней β -NGF (RayBiotech. Inc.), CNTF и BDNF (R&D Systems) методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа. Учет результатов реакции проводился на вертикальном планшетном фотометре Mindray MR-96A (Китай). Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы SigmaPlot 11.0 (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ
Результаты нейропсихологического тестирования. Для диагностики и анализа когнитивных нарушений у больных МДД/МДБ нами были взяты 14 показателей когнитивных функций: 7 показателей памяти: кратковременная память — объем воспроизведения слухоречевой памяти

после трехкратного повторения (КПслЗ), объем отсроченного воспроизведения (ДПсл), объем краткосрочной зрительной вербальной памяти (КПобр), объем отсроченной зрительной вербальной памяти (ДПобр), непосредственная память (НП), оперативная память (ОП), успешность выполнения (У) пространственной памяти; 5 показателей мышления: уровень обобщения (УО), умение выделять конкретные признаки (УК), понятийное мышление (ПМ), время выполнения задания (Т), количество ассоциаций (КА); 2 показателя внимания: объем внимания (ОВ), устойчивость внимания (УВ). Показатели оценивались отдельно внутри каждой группы — контрольной и основной, проводились сравнения между группами, а также в динамике по всем показателям памяти, внимания и мышления. Статистическими значимыми показателями в начале исследования

при сравнении контрольной и основной групп оказались кратковременная образная память в средней возрастной группе ($p < 0,050$), долговременная образная память, показатель оперативной памяти, успешность запоминания в средней возрастной группе ($p < 0,050$). При оценке мышления в начале исследования статистически значимые различия выявлены по всем показателями мышления при сравнении контрольной и основной групп в младшей (7–11 лет) и средней (12–18) возрастных группах. Здесь различались уровень обобщения, способность выделять конкретные признаки, понятийное мышление, время выполнения задания (Т), количество ассоциаций (КА) ($p < 0,050$). В старшей группе значимых различий не выявлено (табл. 1). Показатели внимания: ОВ в младшей и средней группах, устойчивость внимания УВ в средней группе преимущественно значимо отличались ($p < 0,050$). Таким образом, при оценке отдельных показателей когнитивных функций в начале исследования выявлены значимые изменения в младшей и средней возрастных группах. В группе лиц старше 18 лет показатели не отличаются от сходных в контрольной группе. Вероятнее всего это связано с тем, что в старшей возрастной группе превалируют больные с диагнозом МДД. При оценке показателей когнитивной сферы в контрольной группе нарушений не выявлено. В группе больных по возрастам количество пациентов с когнитивными нарушениями распределилось не равномерно. Так, наибольший процент КН выявлен в младшей группе — здесь зафиксировано наибольшее статистически значимое количество пациентов 12 человек (71%) ($p < 0,05$, χ^2 — 13.86); в средней группе соответственно — 5 человек (29%); в старшей нет нарушений когнитивной сферы (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1
Сравнение значений показателей мышления в начале исследования в возрастных группах

Показатель	Группы			Уровень Р
	Возрастная группа	М ± S Основная	М ± S Контроль	
УО, бал.	Младшая	2,6 ± 1,1	3,9 ± 0,2	<0,0001
УО, бал.	Средняя	3,2 ± 1,1	4,0 ± 0,0	0,0021
УО, бал.	Старшая	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	1,0000
УК, бал.	Младшая	2,7 ± 1,1	3,9 ± 0,2	<0,0001
УК, бал.	Средняя	3,2 ± 1,0	4,0 ± 0,0	0,0021
УК, бал.	Старшая	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	1,0000
ПМ, бал.	Младшая	2,5 ± 1,1	4,0 ± 0,0	<0,0001
ПМ, бал.	Средняя	3,2 ± 1,0	4,0 ± 0,0	0,0021
ПМ, бал.	Старшая	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,0	0,3428
Т, сек	Младшая	294,0 ± 174,9	174,8 ± 44,9	0,0043
Т, сек	Средняя	227,9 ± 154,7	123,7 ± 28,7	0,0433
Т, сек	Старшая	113,7 ± 24,8	98,0 ± 8,5	0,2515
КА, слов	Младшая	19,9 ± 9,2	27,7 ± 0,5	<0,0001
КА, слов	Средняя	22,8 ± 7,2	27,9 ± 0,5	<0,0001
КА, слов	Старшая	27,5 ± 0,8	28,0 ± 0,0	0,0824
ОВ, сек	Младшая	90,5 ± 35,3	47,5 ± 11,6	0,0003
ОВ, сек	Средняя	70,9 ± 39,1	36,7 ± 7,7	0,0014
ОВ, сек	Старшая	48,9 ± 31,6	31,3 ± 2,3	0,3443
УВ, бал.	Младшая	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,0916
УВ,бал.	Средняя	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,0195
УВ,бал.	Старшая	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,0	0,1674

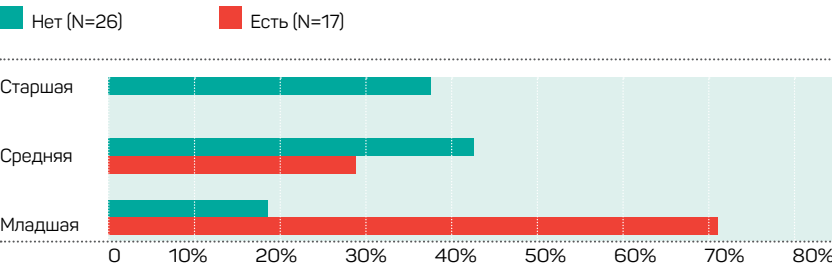


Рис. 1
Распределение КН по возрастам в контрольной группе

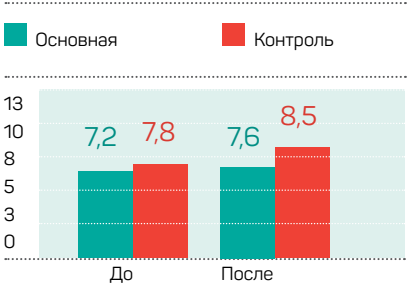


Рис. 2
Динамика показателя КПслЗ

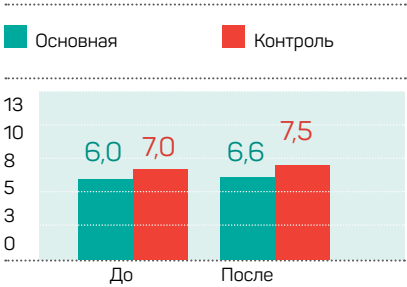


Рис. 3
Динамика показателя ДПсл

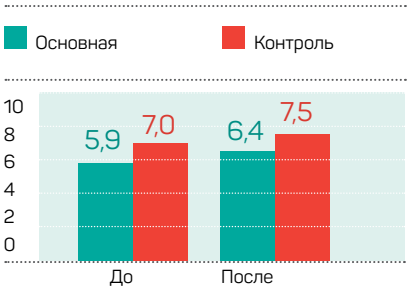


Рис. 4
Динамика показателя КПобр

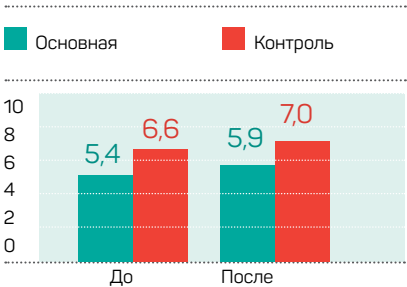


Рис. 5
Динамика показателя ДПобр

При проведении исследования показателей памяти в динамике отмечаются похожие значимые различия в кратковременной словесной и образной памяти в группах среднего и старшего возраста, в непосредственной памяти — в средней группе, в оперативной памяти и успешности запоминания в виде увеличения показателей ($p<0,050$). Значения показателей памяти (КПслЗ, ДПсл, КПобр, ДПобр) значительно возросли как в основной, так и в контрольной группах в динамике (рис. 2–5). Показатели оперативной памяти (НП, количество цифр в ряду, ОП, количество цифр в ряду и У, количество рядов) в динамике (с возрастом) увеличиваются статистически значимо как в основной, так и в контрольной группах. Анализ всех показателей мышления указывает на стабильность значимых различий в младшей и средней возрастных группах в динамике. Единственным различием оказалось время выполнения задания в старшей группе. Анализ динамики показателей мышления (УО, УК, ПМ) никаких различий не выявил ни в контрольной, ни в основной группе. При этом показатель КА существенно увеличился к основной группе ($p<0,0001$), а показатель Т статистически значимо уменьшился в контрольной группе ($p<0,0001$) (табл. 2). Показатели внимания (устойчивость и объем) возросли. Увеличился объем вни-

Таблица 2

Анализ динамики показателей КА, Т

Группа	Показатель	М ± S, до	М ± S, после	Уровень Р
Основная	Т, сек	227,5 ± 158,8	266,9 ± 243,5	0,2589
Основная	КА, слов	22,7 ± 7,7	23,8 ± 7,7	<0,0001
Контроль	Т, сек	139,8 ± 45,8	130,9 ± 45,2	<0,0001
Контроль	КА,слов	27,8 ± 0,4	27,7 ± 0,7	0,2240

мания (ОВ) в основной группе с 73,5 до 77,7 ($p=0,0003$), в контрольной группе — уменьшился с 40,1 до 36,8 ($p<0,0001$). Изменения устойчивости внимания (УВ) статистически не значимы (рис. 6). Вероятнее всего, это связано с прогрессированием процесса по мере нарастания двигательного дефицита. Таким образом, анализ распределения степени выраженности когнитивных нарушений по группам наблюдения показал, что 39% больных миодистрофией Дюшенна имели нарушения когнитивных функций (умеренные и тяжелые). В младшей группе когнитивный дефицит выявлен в 71% наблюдений и в группе подростков — в 29% ($p<0,005$). Когнитивные нарушения характеризовались: / нарушением памяти (25%) — преимущественно пострадала кратковременная образная, долговременная образная и оперативная память в средней группе; / изменением показателей мышления (83%) — способности к обобщению, выделению конкретных признаков, снижению функции понятийного мышления, увеличению времени выполнения задания; / нарушением показателей внимания (96%) в виде снижения объема внимания. Результаты анализа нейропсихологического тестирования в динамике показали достоверно значимые

одинаковые изменения. Выросли показатели вербальной (слухоречевой) на 10%, образной на 11%, непосредственной и оперативной памяти на 8%, не изменились показатели развития мышления. Различия между основной и контрольной группой проявились в изменениях показателей внимания (таблица Шульте): объем внимания увеличился в основной группе на 15%, и вероятнее всего, это связано с нарастанием мышечной слабости. При анализе полученных результатов в основной группе выявлено, что показатели нарушений внимания, мышления и памяти изменены у больных МДД. Среди лиц, имеющих диагноз МДБ, все показатели соответствовали нормальным значениям.

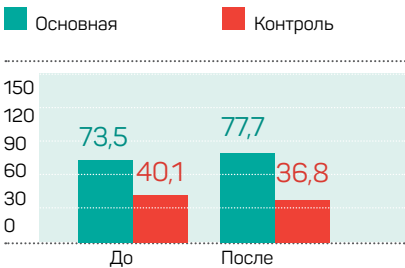


Рис. 6
Динамика показателя ОВ

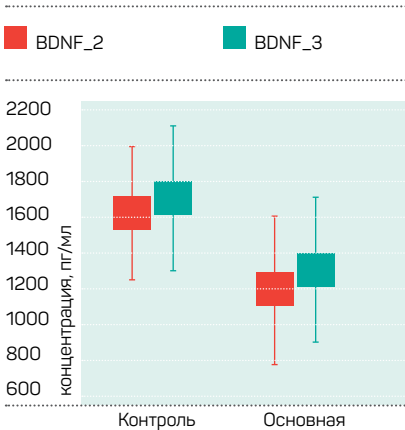


Рис. 7
Уровень BDNF в контрольной и основной группах в динамике заболевания

Таблица 3

Содержание сывороточных биомаркеров (в пкг/мл) в крови больных МДД в сравнении с контрольной группой

Показатель	Основная группа М+Т(Ме) [25-75%]	Контрольная группа М+Т(Ме) [25-75%]	Уровень Р
BDNF	1186,0±68,5 [875-1342]	1627,2±54,2 [1374-1963]	<0,05
CNTF	41,9±4,7 [26,5-59,9]	15,3±1,29 [10,5-17,4]	>0,05
NGF	154,5±8,3 [117,5-186,2]	124,6±9,7 [92,1-129,6]	>0,05

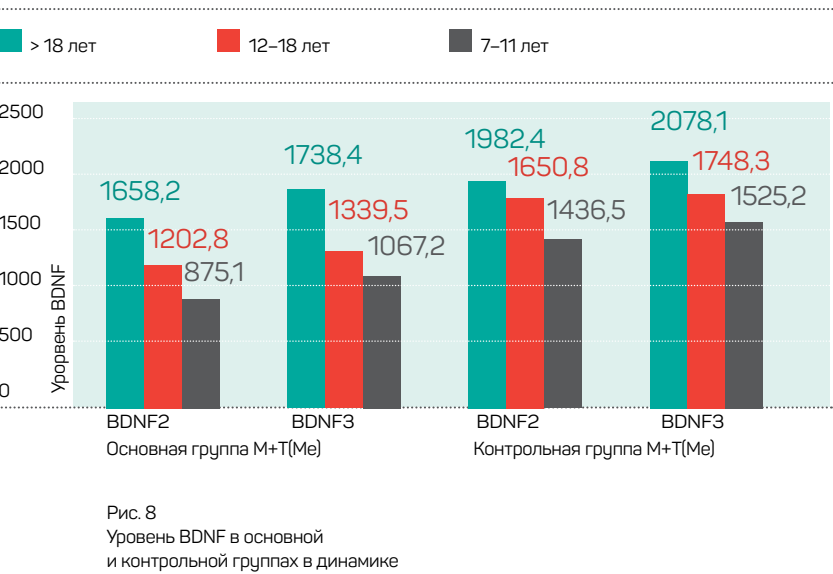
РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОБИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных ИФА сыворотки крови доказал, что уровень BDNF у детей, больных с МДД достоверно снижен по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), а содержание CNTF и NGF повышено (табл. 3). Определение уровня BDNF в динамике показало достоверное увеличение данного параметра как в основной, так и в контрольной группе ($p<0,05$) (рис. 7). Далее была проведена оценка уровня BDNF в выделенных возрастных категориях основной и контрольной групп. Это позволило выявить статистически значимые

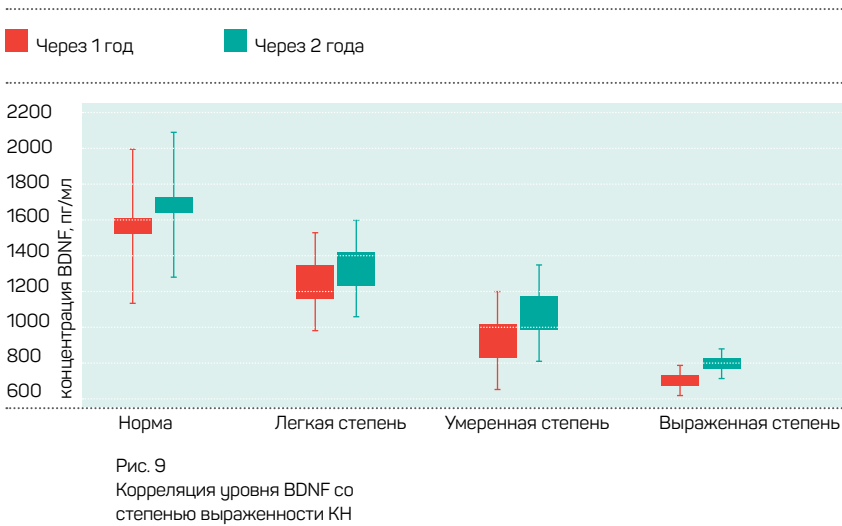
изменения как в начале обследования (BDNF 2), так и в динамике (BDNF 3). Различия концентрации нейротрофина между всеми группами в сыворотке крови были достоверны ($p<0,005$). В динамике с возрастом уровень показателя увеличивался. Так, в возрасте 7–11 лет нейротрофическая активность у здоровых составила 1436,6+74,5 [1289–1600], в такой же возрастной группе у больных МДД — 875,1+56,5 [643,5–1073]. Аналогичная тенденция отмечена и в других возрастных группах, соответственно: 12–18 лет — 1202,8+64,9 [1126–1285], у подростков с МДД — 1650,8+86,2 [1376–1908]; у лиц старше 18 лет в основной

Различия концентрации нейротрофина между основной и контрольной группами в сыворотке крови были достоверны ($p<0,005$). В динамике с возрастом уровень показателя увеличивался

группе 1658,2±158,5 [1342–1784] и в контрольной — 1982,4±33,4 [1894–2071]. Также отмечался рост нейротрофина в динамике по возрастам. В группе 7–11 лет первоначально уровень BDNF был 1436,6±74,5; через 1,5 года он составил 1525,2±80,2; в группе 12–18 лет уровень был 1650,8±86,2, стал 1748,3±83,9; у лиц старше 18 лет составлял 1982,4±33,4 и поднялся до 2078,1±32,5 (рис. 8). Разница в снижении показателей BDNF при первичном обследовании между группами здоровых и больных МДД по возрастам составила в группе младших школьников 39%, в группе подростков 27%, в группе старше 18 лет — 16%. Таким образом, чем старше пациент, тем меньше разница в уровне показателя BDNF. Уровень BDNF коррелировал со степенью выраженности когнитивных нарушений. Самый низкий показатель BDNF обнаружен в группе больных с выраженными когнитивными нарушениями. Связь сильная и отрицательная, следовательно, чем выше показатель BDNF, тем менее выражены когнитивные расстройства. Данная зависимость обнаружена только для основной группы участников исследования (рис. 9). Предложена модель прогнозирования когнитивных нарушений в зависимости от возраста и уровня BDNF в сыворотке крови у больных МДД. Доказано, что люди старшего возраста не имеют когнитивных нарушений; дети среднего возраста имеют небольшой риск развития когнитивных нарушений (26,3 %) при условии, если показатель BDNF менее 1552 пг/мл. Дети младшего возраста имеют наибольший риск развития когнитивных нарушений (80,0%), при условии, что показатель BDNF менее 1107 пг/мл, что является прогностическим фактором.



Корреляционный анализ доказал взаимосвязимость уровня BDNF в сыворотке крови больных МДД и степени выраженности когнитивных нарушений. При низком уровне показателя BDNF диагностируются выраженные нарушения когнитивных функций. И напротив — при достаточной концентрации показателя BDNF когниции сохранны



ВЫВОДЫ
Таким образом, доказано, что у больных с диагнозом МДБ все показатели исследуемых когнитивных функций (память, внимание, мышление) соответствовали нормальным значениям. Когнитивные нарушения (умеренные и тяжелые) выявлены у 39% обследуемых с МДД. Преимущественно страдали показатели мышления (83%): способность к обобщению, выделению конкретных признаков, функции понятийного мышления; и показатели внимания (96%) в виде снижения объема внимания. За период наблюдения (2 года) в группах наблюдения выросли показатели вербальной (слухоречевой) на 10%, образной на 11%, непосредственной и оперативной памяти на 8%; не изменились показатели развития мышления. Различия между основной и контрольной группой проявились в изменениях показателей внимания (таблица Шульте): объем внимания увеличился в основной группе на 15%, и вероятнее всего, это связано с нарастанием мышечной слабости. Анализ исследований нейротрофической активности показал,

что BDNF в сыворотке крови обладает наибольшей диагностической ценностью для мониторинга при МДД. Концентрация маркера BDNF достоверно снижена в основной группе. В динамике с возрастом как в основной, так и в группе больных с диагнозом МДД/МДБ уровень нейротрофина BDNF увеличился. Это в очередной раз доказывает положение о «жизненном» биоритме BDNF [4, 11]. Учитывая, что снижение уровня BDNF характеризуется нарушением нейротрофической регуляции, усилением процессов гибели нейронов, клеток глии, угнетением синтеза холинергических нервных волокон, нейротрофин BDNF можно рассматривать как биомаркер нейропластичности мозга и деструктивного процесса в ЦНС. Корреляционный анализ доказал взаимосвязимость уровня BDNF в сыворотке крови больных МДД и степени выраженности когнитивных нарушений. При низком уровне показателя BDNF диагностируются выраженные нарушения когнитивных функций. И напротив — при достаточной концентрации показателя BDNF когниции сохранны.

Литература

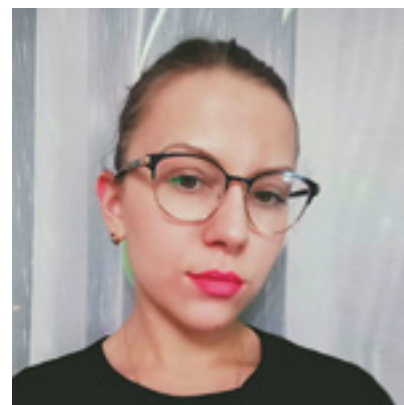
1. Гомазков О.А. Плейотропные эффекты нейротрофинов. Принципы терапевтического действия церебролизина. М.: ООО «КДМ», 2010. 136 с.
2. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: Издательство ИКАР, 2013. 135 с.
3. Горбунова В.Н. Молекулярная неврология. Часть 1. Заболевания нервно-мышечной системы / В.Н.Горбунова, Е.А.Савельева-Васильева, В.В.Красильников. СПб: «Интермедика», 2000. 320 с.
4. Соколова М.Г. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии / М.Г.Соколова, Т.М.Алексеева, С.В.Лобзин и др. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014. Т.6, № 3. С. 75–81.
5. Соколова М.Г. Психодиагностический кейс для исследования и оценки когнитивных нарушений у детей и подростков с мышечной дистрофией Дюшенна / М.Г.Соколова, В.Л.Кокоренко, О.А.Никишина, А.В.Гавриченко // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2017. Т.17, № 3. С. 109–116.
6. Соколова М.Г. Фармакотерапия миодистрофии Дюшенна и спинальной мышечной атрофии / М.Г.Соколова, О.А.Никишина, М.А.Маретина и др. // Медицинский академический журнал. 2017. Т. 17, № 1. С. 24–34.
7. Doorenweerd N. Reduced cerebral grey matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy / N.Doorenweerd, C.S.Straathof, E.M.Dumas et al. // Ann Neurol. 2014. Vol. 76, № 3. P. 403–411.
8. Falzarano M.S. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy / M.S.Falzarano, C.Scotton, C.Passarelli, A.Ferlini // Molecules. 2015. Vol. 20, № 10. P. 18168–18184.
9. Forgie A. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor / A.Forgie, F.Kuehnel, S.Wyatt et al. // J. Neurosci. 2000. Vol. 12, is. 2. P. 70–76.
10. Liu Y. Ontogeny of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the forebrain of prairie and montane voles / Y.Liu, C.D.Fowler, Z.Wang // Dev Brain Res. 2001. Vol. 127, № 1. P. 51–61.
11. Kipps C.M. Cognitive assessment for clinicians / C.M.Kipps, J.R.Hodges // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2005. Vol. 76, Suppl. 1. P. i22–30.
12. Siegel S. Neurotrophic factor is required for motoneuron sprouting / S.Siegel et al. // Exp.Neurol. 2000. V. 166. P. 205–212.
13. Straathof C.S.M. Temporalis muscle hypertrophy and reduced skull eccentricity in Duchenne muscular dystrophy / C.S.M.Straathof et al. // J of Child Neur. 2014. V. 29, № 10. P. 1344–1348.

НАРУШЕНИЕ ОБОНЯНИЯ, ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РИСК РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ COVID-19

В декабре 2019 года вспышка пневмонии неизвестной этиологии в китайском городе Ухань привела к чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения и быстро распространилась в другие регионы мира. У большинства пациентов заболевание характеризуется лихорадкой, сухим кашлем, одышкой или учащенным дыханием, признаками интерстициальной пневмонии при компьютерной томографии грудной клетки, однако все больше данных приводится и о поражении нервной системы

По данным ВОЗ на 26 июня 2020 года, в Европе число подтвержденных случаев COVID-19 составило 2 568 496, при этом летальность превысила 193 тыс. случаев [1], в Российской Федерации — 600 тыс. и 8359 случаев с начала вспышки [2]. У большинства пациентов заболевание характеризуется лихорадкой, сухим кашлем, одышкой или учащенным дыханием, признаками интерстициальной пневмонии при компьютерной томографии грудной клетки [3, 4], однако все больше данных приводится и о поражении нервной системы. Коронавирусы — это большая группа патогенов, некоторые из них способны к развитию тяжелого респираторного синдрома с высокой летальностью: например, ранее известные SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) и MERS-CoV (Middle East respiratory

syndrome coronavirus — коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) [5, 6]. Новый коронавирус — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Coronaviridae. Геномный анализ показывает, что SARS-CoV-2, так же как MERS-CoV и SARS-CoV, принадлежит роду бетакоронавирусов (β -CoV). Установлено, что для проникновения в клетки человека SARS-CoV-2 использует тот же рецептор, что и SARS-CoV [7, 8]. Все больше доказательств существует в отношении того, что нейротропность — одна из общих черт коронавирусов, которые имеют сходную вирусную структуру и путь заражения [9], и, следовательно, механизмы проникновения в нервную систему, ранее обнаруженные для других CoV, могут быть идентичными и у SARS-CoV-2. В начале июня 2020 года Lei Wang и соавт. опубликовали систематический обзор 41 статьи, включающий случаи 4700 пациентов с COVID-19 и поражением нервной системы, зафиксированные с на-



Струментова Елена Сергеевна

врач-невролог
клиники им. Петра
Великого ФГБОУ
ВО СЗГМУ
им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург

чала вспышки. В неврологической картине отмечались обонятельные и вкусовые расстройства, особенно в легких случаях [10]. Неоднократно сообщалось о пациентах, инфицированных SARS-CoV-2, которые перенесли синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера, миелит, менингит и энцефалит [11–16].

НАРУШЕНИЕ ОБОНЯНИЯ ПРИ COVID-19

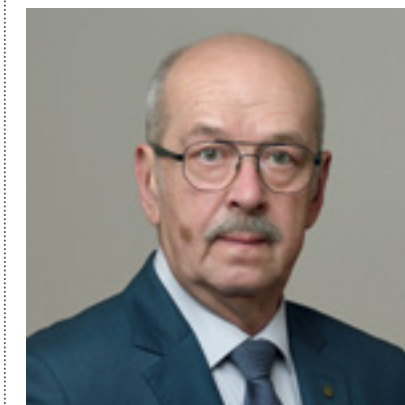
Один из первых симптомов коронавирусной инфекции — гипосмия, выявляемая, по разным данным, с частотой от 5,1% [17] до 86% [18] случаев. Часто нарушению обоняния сопутствовало снижение вкуса, а иногда оно выявлялось даже чаще. Как сообщили Simone Meini и соавт., из 100 обследованных пациентов у 29% были выявлены нарушения обоняния и у 41% — вкуса, а по со-



Лобзин Владимир Юрьевич

д. м. н., доцент,
профессор кафедры
нервных болезней
им. М. И. Аствацатурова
ФГБВОУ ВО ВМедА
им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург

общению Klopfenstein и соавт. — у 47% и 85% соответственно [19, 20]. Особенность гипосмии у пациентов с COVID-19 состоит в том, что она возникает на фоне отсутствия отека слизистой обонятельной зоны (ощущение значимой заложенности носа) и это нарушение достаточно выраженное и стойкое в сравнении с пациентами с гриппоподобными симптомами [19, 21]. Уточнение механизма возникновения гипосмии у инфицированных COVID-19 — крайне важная задача. На сегодняшний день нельзя исключить центральный механизм ее развития, а также участие структур обонятельной системы, особенно периферических, в транспортировке вируса в центральную нервную систему (ЦНС). Еще больший интерес вызывают отдаленные последствия перенесенной корона-



Лобзин Сергей Владимирович

д. м. н., профессор,
заведующий кафедрой
неврологии им. акад.
С. Н. Давиденкова
ФГБВОУ ВО СЗГМУ
им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург

вирусной инфекции и возможность развития в будущем таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера. Особенно если учесть, что поражение центральных структур обонятельной системы и развитие гипосмии появляются до развития основной клинической картины заболевания, которое может протекать и без пневмонии вовсе.

НЕЙРОТРОПНОСТЬ COVID-19

Способность инфицировать клетки ЦНС в целом и нейроны в частности ранее уже была описана для коронавирусной инфекции. Человеческие коронавирусы HCoV-OC43 и HCoV-229E обнаруживаются в мозге человека [22], вирусы животных, такие как MHV, бычий CoV и адаптированные к мышам штаммы HCoV-OC43, способны проникать в ЦНС [23–26]. В то время как SARS-CoV считается респираторным патогеном у людей, в период вспышки с 2002 по 2003 год по данным аутопсии описано присутствие коронавируса в головном мозге инфицированных пациентов. Ding и соавт. выявили вирус в головном мозге в четырех случаях SARS [27]. В другом отчете аутопсия восьми пациентов выявила наличие SARS-CoV в головном мозге во всех образцах, при этом изменения затронули цитоплазму многочисленных нейронов в гипоталамусе и коре и проявлялись в виде отека и рассеянной красной дегенерации нейронов [28]. Сегодня считается, что основным механизмом проникновения вируса SARS-Cov-2 в клетку хозяина — связывание с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа (рАПФ-2) и что для поглощения вируса дополнительно необходима мембрано-связанная сериновая протеаза-2 (MCCP-2) [29–32]. Соответственно, ткани с высокой экспрессией данных рецепторов обладают высокой тропностью к вирусу и могут служить входными

Обонятельная система — одна из первых областей мозга, последовательно вовлекающихся в патологический процесс при болезни Альцгеймера

нейронами, которые присутствуют в респираторном эпителии полости носа и теоретически могут служить воротами для проникновения вируса и в ствол головного мозга транс-нейронально [57].

COVID-19 И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Обонятельная система — одна из первых областей мозга, последовательно вовлекающихся в патологический процесс при болезни Альцгеймера (БА), что подтверждено рядом исследований, отмечающих раннее отложение агрегатов β-амилоида в этой области [58, 59]. Секционные исследования показали присутствие отложений бета-амилоида (Aβ) и гиперфосфорилированного тау-белка в центральных структурах обонятельной системы у пациентов с БА [58]. У таких больных пониженная способность к обонятельному обнаружению, дискриминации и идентификации обычно выявляется на ранних этапах развития заболевания, что важно, так как большинство исследований в данной области сейчас ориентированы на диагностику БА до развития необратимых изменений. Первичная обонятельная кора имеет связи с гиппокампом [59], который вовлекается в патологический процесс при БА. Проанализировав MPT головного мозга пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН), группа исследователей во

главе с Prestia пришли к выводу, что скорость прогрессирования когнитивного дефицита коррелировала с потерей серого вещества в проекции полей Бродмана, участвующих в связи гиппокампа и обонятельной области (23, 31, 26, 29, 30, 11 и 25) [60]. В дополнение к изменениям в гиппокампе, патологические изменения при БА также были описаны в обонятельной области, например, в энторинальной коре и связанных с ней регионах, что может быть причиной раннего дефицита памяти при БА [61]. Следовательно, гипосмия может быть ранним диагностическим признаком БА, проявляющимся еще до развития диагностируемых когнитивных нарушений. В настоящее время показано, что амилоидные фибриллы при БА могут содержать ДНК- и, в особенности, РНК-вирусы [62]. В нескольких исследованиях в головном мозге больных БА обнаружены вирусы герпеса 6 и 7 типов [63]. Таким образом, возможно, амилоид действует как часть ответа хозяина на инфекцию. В настоящее время не ясно, является ли альцгеймеровская патология главным образом вызванной микробной инфекцией или напротив — иммунным ответом на нее. Гипотеза о возможном отдаленном поражении нервной системы и развитии БА у пациентов, перенесших COVID-19, становится все более правдоподобной (рис. 1Б), особенно если учесть, что 43,2% пациентов

ной дисфункцией имели ринорею или заложенность носа и минимальные воспалительные инфильтраты в образцах биопсии ОЭ, а это позволяет предположить, что местное воспаление не является определяющим фактором, способствующим нарушению обоняния при COVID-19 и что ОЭ может служить входными воротами для вируса [54] (рис. 1А). Ранее при изучении HCoV была описана роль обонятельного нейроэпителия во время процесса нейроринвазии, поскольку химическая дегенерация обонятельных сенсорных нейронов сульфатом цинка (ZnSO₄) существенно ограничивала доступ вируса к головному мозгу. При этом отсутствие HCoV в печени интраназально зараженных мышей и системном кровотоке на 2–5-й день позволили доказать, что нейроринвазия происходит не гематогенным путем. Таким образом, SARS-CoV-2 в основном проникает в мозг через обонятельный нерв, а скорость распространения инфекции в головном мозге очень высокая [52]. Обычно вирусы распространяются от обонятельной луковицы по обонятельному тракту приблизительно за 24 часа, а транскортикальное распространение занимает дополнительные несколько дней [55]. В случае с COVID-19 уже через 6–12 часов вирусный антиген был обнаружен по всему мозгу, распространился на структуры первого и второго порядка, связанные с обонятельной луковицей, а также на структуры, только отдаленно связанные с обонятельной системой. Причиной такого быстрого распространения может быть короткий репликативный цикл SARS-CoV-2 [56], при этом если вирусная нагрузка в начальных зонах инвазии высокая, то вирус может распространяться транснейронально в дистально связанные нейроны без необходимости репликации во всех инфицированных клетках вдоль их пути. Тройничный нерв также обладает ноцицептивными

изменения воспалительных реакций. В предыдущем исследовании SARS-CoV было обнаружено, что анти-S-белок IgG способствует тяжелому повреждению тканей в других органах, например, в легком [48, 49]. При тяжелом течении SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) были обнаружены олигоклональные полосы и повышенный уровень IgG, что может быть причиной развития аутоиммунных заболеваний, в том числе с поражением ЦНС [50]. Paniz-Mondolfi и соавт. сообщили о наличии SARS-CoV-2 в ткани мозга при вскрытии пациента с COVID-19 — вирусные частицы были обнаружены не только в цитоплазматических вакуолях нейрональных клеток, но также и в небольших везикулах эндотелиальных клеток, что позволило предположить, что это прямой гематогенный нейроринвазивный путь [51]. Присутствие вируса SARS-CoV-2 в системном кровотоке, возможно, позволяет ему проходить в церебральный кровоток, где медленное движение крови в микроциркуляторном русле способствует взаимодействию белка шипа вируса SARS-CoV-2 с рАПФ-2, экспрессируемым в эндотелии капилляров. Это приводит к повреждению эндотелиальной выстилки гематоэнцефалического барьера [51]. В среде нейронных тканей его взаимодействие с рАПФ-2, экспрессируемыми в нейронах, может инициировать размножение вируса, сопровождающееся повреждением нейронов без существенного воспаления. Описан высокий уровень экспрессии провоспалительных медиаторов при отсутствии воспаления в ЦНС у зараженных мышей [52]. Вирус также может распространяться по пространствам Вирхова-Робена, окружающим артериолы и веноулы, как было продемонстрировано для ряда других нейротропных патогенов [53]. Только 17% пациентов с обонятель-

Этот вывод важен, так как ПК достигают самых поверхностных слоев и могут быть входными воротами для вирусов и способствовать их дальнейшему проникновению в ЦНС через ОЭН. Из вышеизложенного следует, что поддерживающие клетки в обонятельном эпителии экспрессируют оба гена (АПФ-2 и МССП-2) рецептора хозяина SARS-CoV-2, необходимые для входа в клетку. Повреждение вирусом этих клеток может привести к нарушению их метаболизма, что повлияет на функцию нейронов обонятельных рецепторов, вызывая гипосмию.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

Предыдущие исследования показали, что коронавирус может быть нейротропным, нейроринвазивным и нейровирулентным. На сегодняшний день предполагается, что SARS-CoV-2 может воздействовать на нервную систему через два потенциальных механизма: неадаптивной воспалительной реакции и непосредственного проникновения вируса в ЦНС. В первом случае поражение на ранней стадии COVID-19 происходит из-за повышения секреции провоспалительных цитокинов (например, IL-1β, IFN-γ, TNF-α, IL-4, IL-10), вызванного быстрой репликацией вируса и повреждением клеток. Кроме того, у пациентов с тяжелыми формами в отделениях интенсивной терапии также отмечались более высокие уровни этих цитокинов в плазме, что свидетельствует о наличии «цитокинового шторма» [46]. Подобные изменения могли вызывать различные неврологические симптомы, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [47]. Кроме того, нейтрализующие антитела (анти-S-белок IgG) также могут вызывать тяжелые вторичные повреждения путем

воротами инфекции. Вирус SARS-CoV-2 использует спайк-белок S1, который позволяет прикреплять вирион к клеточной мембране, взаимодействуя с рАПФ-2. Аффинность рАПФ-2 эктодомена S1-белка у SARS-CoV-2 в 10–20 раз выше, чем у спайк-белка SARS-CoV, что определяет его высокую вирулентность [33, 34]. На сегодняшний день степень экспрессии генов АПФ-2 и МССП-2 в различных отделах обонятельного анализатора (ОА) и центральной нервной системы остается дискуссионной. В ряде исследований рАПФ-2 были определены в обонятельной луковице [35, 36, 37]. В других показано, что ген АПФ-2 экспрессируется в основном эндотелиальными клетками и астроцитами, но не нейронами [35]. Помимо обонятельного эпителия АПФ-2 диффузно экспрессируется на слизистой оболочке полости рта, особенно на языке [32]. Первый этап обнаружения одоранта происходит в обонятельном эпителии (ОЭ). В этом нейроэпителии обонятельные сенсорные нейроны (ОСН) окружены глияльно-подобными поддерживающими клетками (ПК), образующими структурный барьер. ПК также обеспечивают метаболическую и трофическую поддержку нейронов и участвуют в поддержании ионных градиентов в ОСН [38]. Интересен тот факт, что даже ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента АПФ, как лекарственные средства, могут вызывать нарушение обоняния [39]. Для понимания возможного механизма проникновения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС трансназально важно установить, какие именно клетки (ОСН или ненейрональные клетки) способны к экспрессии данных генов, и этот вопрос на сегодняшний день подвергается активному изучению [40–42]. Ряд исследователей подтвердили наличие экспрессии рАПФ-2 в ненейрональных клетках [43–45], в большей степени — в ПК.

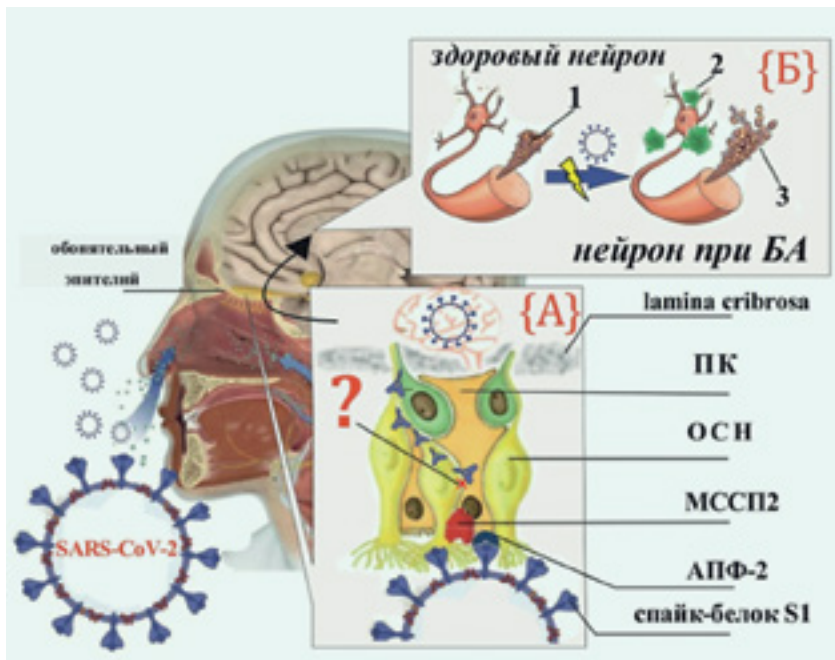


Рис. 1

Транснейрональный путь поражения центральной нервной системы как риск развития болезни Альцгеймера при COVID-19:

А — В обонятельном эпителии вирус SARS-Cov-2, при помощи спайк-белка S1, связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа (рАПФ-2) и мембрано-связанной сериновой протеазой-2 (МССП-2) и проникает в поддерживающие клетки (ПК). Далее («?» — механизм активно изучается) переходит в обонятельные сенсорные нейроны (ОСН). В составе их аксонов SARS-Cov-2 пересекает lamina cribrosa, достигая ядер обонятельной луковицы, и распространяется далее транскортикально.

Б — При болезни Альцгеймера происходит отложение бета-амилоида (2) и скопление обеспечивающего нормальную структуру микротрубочек (1) тау-белка (3), что приводит к гибели клетки. Данный процесс первично затрагивает регионы обонятельного анализатора в головном мозге. Триггером патологического процесса могут быть инфекции, проникающие трансназально, в том числе и SARS-Cov-2.

с COVID-19 переносят заболевание бессимптомно [64]. Кроме того, у больных с додементной стадией БА может наблюдаться ускорение симптомов из-за системного воспаления, вызванного инфекцией. Долгосрочные последствия SARS-CoV-2 и его влияние на мозг еще не известны, но его потенциал в качестве первичного фактора нейродегенерации может иметь большое значение.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Подавление цитокинового ответа как при COVID-19, так и при БА может быть полезной стратегией для контроля иммунной гиперреактивности. В настоящее время все одобренные для лечения БА антихолинэстеразные препараты (ривастигмин, Аксамон, донепезил и галантамин) действуют путем повышения уровня ацетилхолина, ингибируя его деградирующий фермент ацетилхолинэстеразу [65]. Ранее, на модели артрита у крыс [66], было показано, что антихолинэстеразные препараты снижают уровень сывороточных цитокинов и хемокинов, таких как ФНО-альфа,

ИЛ-10 и моноцитарный хемотаксический белок 1. И, хотя холинергический противовоспалительный путь еще не изучен, он может быть жизнеспособной мишенью для борьбы с воспалением и предотвращения «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19, а ингибиторы ацетилхолинэстеразы, которые используются как препараты первой линии при БА, потенциально могут быть использованы в качестве дополнительной терапии. Стимуляция блуждающего нерва через никотиновые рецепторы может оказывать противовоспалительное действие [67], что позволяет предполагать, что применение никотина может быть эффективным для предотвращения индукции воспаления у пациента с COVID-19 [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя последствия пандемии COVID-19 для неврологических больных все еще труднопрогнозируемы, это, несомненно, затронет многих пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и болезнью Альцгеймера в частности. Только крупномасштабный ретроспективный анализ в дополнение к доклиническим исследованиям позволит выявить весь спектр последствий для развития нейродегенерации.

Литература

1. ВОЗ, информационная панель с обзором ситуации в Европейском регионе [Electronic resource]. URL: [https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html\(date of the application: 26.06.2020\)](https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html(date of the application: 26.06.2020))
2. ВОЗ, информационная панель с обзором ситуации в Европейском регионе [Electronic resource]. URL: [https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html\(date of the application: 26.06.2020\)](https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html(date of the application: 26.06.2020))
3. Corona Resource Centre. [Electronic resource]. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of the application: 26.06.2020)
4. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades: The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19 // Am.J. Clin. Pathol.

2020. 153: 420–421. doi: 10.1093/AJCP/AQAA029

5. Xu Y.H., Dong J.H., An W.M., Lv X.Y., Yin X.P., Zhang J.Z., Dong L., Ma X., Zhang H.J., Gao B.L. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2 // J Infect. 2020. 80(4):394–400. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.017>
6. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan // China Jama. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
7. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. 2020. 395:565–574.
8. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS // J Virol. 2020. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
9. Yuan Y., Cao D., Zhang Y. et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains // Nat Commun. 2017. 8:15092.
10. Wang L., Shen Y., Li M. et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // J Neurol. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09974-2>
11. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M., Sakata H., Kondo K., Myose N., Nakao A., Takeda M., Haro H., Inoue O., Suzuki-Inoue K., Kubokawa K., Ogihara S., Sasaki T., Kinouchi H., Kojin H., Ito M., Onishi H., Shimizu T., Sasaki Y., Enomoto N., Ishihara H., Furuya S., Yamamoto T., Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // Int J Infect Dis. 2020. 94:55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
12. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M.G., Franciotta D., Baldanti F., Daturi R., Postorino P., Cavallini A., Miceli G. Guillain-Barre syndrome associated with SARSCoV-2. // N Engl J Med Epub. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
13. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // Lancet Neurol. 2020. 19:383–384. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30109-5)
14. Gutierrez-Ortiz C., Mendez A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Macas R., de Aragyn-Gymez F., Benito-Leyn J. Miller Fisher syndrome and polyneuropathy cranialis in COVID-19 // Neurology. 2020. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009619>
15. Zhao K., Huang J., Dai D., Feng Y., Liu L., Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report // medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
16. Pilotto A., Odolini S., Masciocchi S., Comelli A., Volonghi I., Gazzina S., Nocivelli S., Pezzini A., Foca E., Caruso A., Leonardi M., Pasolini M.P., Gasparotti R., Castelli F., Padovani A. Steroid-responsive severe encephalopathy in SARS-CoV-2 infection // medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.12.20062646>
17. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
18. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siat D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
19. Meini S., Suardi L.R., Busoni M. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06102-8>
20. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V., Zayet S. Features of anosmia in COVID-19 // Med Mal Infect. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
21. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // Int Forum Allergy Rhinol. 2020. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
22. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // J. Virol. 2000. 74:8913–8921.
23. Akashi H., Inaba Y., Miura Y., Sato K., Tokuhisa S., Asagi M., Hayashi Y. Propagation of the Kakegawa strain of bovine coronavirus in suckling mice, rats and hamsters // Arch. Virol. 1981. 67:367–370.
24. Butler N., Pewe L., Trandem K., Perlman S. Murine encephalitis caused by HCoV-OC43, a human coronavirus with broad species specificity, is partly immune-mediated // Virology. 2006. 347:410–421.
25. Jacomy H., Talbot P. J. Susceptibility of murine CNS to OC43 infection // Adv. Exp. Med. Biol. 2001.494:101–107.
26. Matthews A.E., Weiss S.R., Paterson Y. Murine hepatitis virus — a model for virus-induced CNS demyelination // J. Neurovirol. 2002. 8:76–85.
27. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., Wang H., Shen H., Qiu L., Li Z.,

- org/10.1212/wnl.0000000000009619
15. Zhao K., Huang J., Dai D., Feng Y., Liu L., Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report // medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
16. Pilotto A., Odolini S., Masciocchi S., Comelli A., Volonghi I., Gazzina S., Nocivelli S., Pezzini A., Foca E., Caruso A., Leonardi M., Pasolini M.P., Gasparotti R., Castelli F., Padovani A. Steroid-responsive severe encephalopathy in SARS-CoV-2 infection // medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.12.20062646>
17. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
18. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siat D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
19. Meini S., Suardi L.R., Busoni M. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06102-8>
20. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V., Zayet S. Features of anosmia in COVID-19 // Med Mal Infect. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
21. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // Int Forum Allergy Rhinol. 2020. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
22. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses // J. Virol. 2000. 74:8913–8921.
23. Akashi H., Inaba Y., Miura Y., Sato K., Tokuhisa S., Asagi M., Hayashi Y. Propagation of the Kakegawa strain of bovine coronavirus in suckling mice, rats and hamsters // Arch. Virol. 1981. 67:367–370.
24. Butler N., Pewe L., Trandem K., Perlman S. Murine encephalitis caused by HCoV-OC43, a human coronavirus with broad species specificity, is partly immune-mediated // Virology. 2006. 347:410–421.
25. Jacomy H., Talbot P. J. Susceptibility of murine CNS to OC43 infection // Adv. Exp. Med. Biol. 2001.494:101–107.
26. Matthews A.E., Weiss S.R., Paterson Y. Murine hepatitis virus — a model for virus-induced CNS demyelination // J. Neurovirol. 2002. 8:76–85.
27. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., Wang H., Shen H., Qiu L., Li Z.,

- Geng J., Cai J., Han H., Li X., Kang W., Weng D., Liang P., Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways // J. Pathol. 2004. 203:622–630.
28. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V. M., Leong A.S. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // J. Exp. Med. 2005. 202:415–424.
29. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens E.S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A., Muller M.A., Drosten C., Pohlman S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // Cell. 2020. 181 (2):271–280.
30. Sunnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M. SARS-CoV-2 entry genes are most highly expressed in nasal goblet and ciliated cells within human airways // arXiv (Quantitative Biology Cell Behavior). March 13, 2020. 2003.06122. ver. 1. <https://arxiv.org/abs/2003.06122>.
31. Butowt R., Bilinska K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection // ACS Chem Neurosci. 2020. <https://doi.org/10.1021/acschemneu.0c00172>
32. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // Int J Oral Sci. 2020. 12 (1):8.
33. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // J. Virol. 2008. 82 (15). 7264–7275.
34. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020. № eabb2507.
35. Zhang Y., Chen K., Sloan S.A., Bennett M.L., Scholze A.R., O'Keefe S., Phatnani H.P., Guarnieri P., Caneda C., Ruderisch N., Deng S., Liddelow S.A., Zhang C., Daneman R., Maniatis T., Barres B.A., Wu J.Q. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex // J. Neurosci. 2014. 34 (36):11929–11947.
36. Doobay M.F., Talman L.S., Obr T.D., Tian X., Davisson R.L., Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain reninangiotensin system // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. 292. R373–R381.
37. Bilinska K., Jakubowska P., Von Bartheld C.S., Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins,

- ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age // ACS chemical neuroscience. 2020. 11 (11). 1555–1562. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00210>
38. Dooley R., Mashukova A., Toetter B., Hatt H., Neuhaus E.M. Purinergic receptor antagonists inhibit odorant-mediated CREB phosphorylation in sustentacular cells of mouse olfactory epithelium // BMC Neurosci. 2011. 12:86.
 39. Scangas G.A., Bleier B.S. Anosmia: differential diagnosis, evaluation, and management // Am J Rhinol Allergy. 2017. 31:e3–7.
 40. Fodoulou L., Tuberosa J., Rossier D., Landis B.N., Carleton A., Rodriguez I. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium // bioRxiv. April 2, 2020. ver. DOI: 10.1101/2020.03.31.013268
 41. Deprez M., Zaragosi I.E., Truchi T., Ruiz Garcia S., Arguel M.-J., Lebrigand M. J., Paquet A., Pee'r D., Marquette C.-H., Leroy S., Barbry P. A single-cell atlas of the human healthy airways // bioRxiv. 2019. 24:3000–3049.
 42. Durante M.A., Kurtenbach S., Sargi Z.B., Harbour J.W., Choi R., Goss G.M., Matsunami H., Goldstein, B.J. Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans // Nat. Neurosci. 2020. 23 (3):323–326.
 43. Olender T., Keydar I., Pinto J.M., Tatarsky P., Alkelai A., Chien M.-S., Fishilevich S., Restrepo D., Matsunami H., Gilad Y., Lancet D. The human olfactory transcriptome // BMC Genomics. 2016. 17:619.
 44. Kanageswaran N., Demond M., Nagel M., Schreiner B.S., Baumgart S., Scholz P., Altmüller J., Becker C., Doerner J.F., Conrad H., Oberland S., Wetzel C.H., Neuhaus E.M., Hatt H., Gisselmann G. Deep sequencing of the murine olfactory receptor transcriptome // PLoS One. 2015. 10 (1). No. e0113170.
 45. Saraiva L.R., Ibarra-Soria X., Khan M., Omura M., Scialdone A., Mombaerts P., Marioni J.C., Logan D.W. Hierarchical deconstruction of mouse olfactory sensory neurons: from whole mucosa to single-cell RNA-seq // Sci. Rep. 2015. 5:18178.
 46. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. 395(10223):497–506. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736%202003030>
 47. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza // Lancet Infect Dis. 2005. 5 (11):718–725. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70270-X)
 48. Liu L., Wei Q., Lin Q., Fang J., Wang H., Kwok H., Tang H., Nishiura K., Peng J., Tan Z., Wu T., Cheung K.W., Chan K.H., Alvarez X., Qin C., Lackner A., Perlman S., Yuen K.Y., Chen Z. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection // JCI Insight. 2019. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
 49. Bolles M., Deming D., Long K., Agnihothram S., Whitmore A., Ferris M., Funkhouser W., Gralinski L., Tatura A., Heise M., Baric R.S. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge // J Virol. 2011. 85 (23):12201–12215. <https://doi.org/10.1128/jvi.06048-11>
 50. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // N Engl J Med Epub. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
 51. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) // J Med Virol. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
 52. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // J Virol. 2008. 82 (15):7264–7275. doi:10.1128/JVI.00737-08
 53. Couderc T., Chretien F., Schilte C., Disson O., Brigitte M., Guivel-Benhassine F., Touret Y., Barau G., Cayet N., Schuffenecker I., Despres P., Arenzana-Seisdedos F., Michault A., Albert M.L., Lecuit M. A mouse model for chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease // PLoS Pathog. 2008. 4:e29.
 54. Chung T.W.-H., Sridhar S., Zhang A.J., Chan K.-H., Li H.-L., Wong F.K.-Ch., Ng M. Y., Tsang R.K.-Y., Lee A.Ch.-Y., Fan Zh., Ho R.S.-L., Luk Sh.Y., Kan W.-K., Lam S.H.-Y., Wu A.K.-L., Leung S.-M., Chan W.-M., Ng P.Y., To K.K.-W., Cheng V.C.-Ch., Lung K.-Ch., Hung I.F.-N., Yuen K.-Y. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review, Open Forum Infectious Diseases, Volume 7, Issue 6, June 2020, ofaa199, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa199>
 55. Plakhov I.V., Arlund E.E., Aoki C., Reiss C.S. The earliest events in vesicular stomatitis virus infection of the murine olfactory neuroepithelium and entry of the central nervous system // Virology. 1995. 209:257–262.
 56. Pavelko K.D., Howe C.L., Drescher K.M., Gamez J.D., Johnson A.J., Wei T., Ransohoff R.M., Rodriguez M. Interleukin-6 protects anterior horn neurons from lethal virus-induced injury // J. Neurosci. 2003. 23:481–492.
 57. Dubé M., Coupanec A.L., Wong A. H.M., Rini J.M., Desforges M., Talbot P.J. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43 // Journal of Virology. Aug 2018. 92 (17) e00404. <https://doi.org/10.1128/JVI.00404-18>
 58. Attems J., Walker L., Jellinger K.A. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases // Acta Neuropathol. 2014. 127:459–475.
 59. Haberly L.B. Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry // Chem. Senses. 2001. 26:551–576. doi:10.1093/chemse/26.5.551
 60. Prestia A., Drago V., Rasser P.E., Bonetti M., Thompson P.M., Frisoni G.B. Cortical changes in incipient Alzheimer's disease // J. Alzheimer Dis. 2010. 22:1339–1349. doi:10.3233/JAD-2010-101191
 61. Van Hoesen G.W., Hyman B.T., Damasio A.R. Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease // Hippocampus 1991. 1:1–8. doi:10.1002/hipo.450010102
 62. Eimer W.A., Vijaya Kumar D.K., Navalpur Shanmugam N.K., Rodriguez A.S., Mitchell T., Washicosky K.J., György B., Breakefield X.O., Tanzi R.E., Moir R.D. Alzheimer's disease-associated amyloid is rapidly seeded by herpesviridae to protect against brain infection // Neuron. 2018. 99:56–63.e3.
 63. Readhead B., Haure-Mirande J.-V., Funk C.C., Richards M.A., Shannon P., Haroutunian V., Sano M., Liang W.S., Beckmann N.D., Price N.D., Reiman E.M., Schadt E.E., Ehrlich M.E., Gandy S., Dudley J.T. Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus // Neuron. 2018. 99:64–82.e7.
 64. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features // Radiology. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201187
 65. Ellis J.M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia // J Am Osteopath Assoc. 2005. 105:145–158.
 66. Gawayed M.A., Refaat R., Ahmed W.M., El-Abhar H.S. Effect of galantamine on adjuvant-induced arthritis in rats // Eur J Pharmacol. 2015. 764:547–553.
 67. Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway // Nat Rev Drug Discov. 2005. 4:673–684.
 68. Farsalinos K., Niaura R., Le Houezec J., Barbouni A., Tsatsakis A., Kouretas D., Vantarakis A., Poulas K. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system // Toxicol Rep. 2020. 7:658–663.

□

Аксамон®

ипидакрин

Возвращение к активной жизни



Лечение заболеваний и травм центральной и периферической нервной системы

- Стимулирует проведение нервного импульса
- Улучшает двигательные и когнитивные функции
- Уменьшает выраженность болевого синдрома
- Повышает эффективность восстановительной терапии заболеваний центральной и периферической нервной системы



ПИК-ФАРМА

БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЕЕ РЕШЕНИЮ

Краткий обзор

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ

По мнению большинства отечественных и зарубежных исследователей, боли в нижней части спины традиционно возглавляют список из десяти самых частых хронических заболеваний. Эта проблема представляет собой яркий пример мультидисциплинарного подхода и требует решения в тесном сотрудничестве смежных специалистов. Выбор оптимального способа лечения синдрома поясничных болей должен базироваться на использовании дифференцированных методов исследования. Основные направления комплексной терапии на базе немедикаментозных методов и лекарственных средств разработаны и с успехом применяются



**Лобзин
Сергей
Владимирович**

д. м. н., профессор,
заведующий кафедрой
неврологии им. акад.
С. Н. Давиденкова
ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург

Проблема эта известна с глубокой древности и сопутствует человечеству на протяжении всей его истории. Вряд ли можно встретить человека, который в течение жизни не испытывал боли, тяжесть или дискомфорт в пояснице. Описание некоторых способов избавления от поясничных болей можно найти в трудах родоначальника европейской медицины Гиппократ (около 460 г. до н. э.). Так, принимая пациентов и обучая врачей в своей лечебнице на острове Кос, Гиппократ предварительно прогревал болезненные мышцы горячим паром, после чего фиксировал больного на наклонном деревянном щите под углом в 45° и за счет собственного веса пациента, расположенного вниз головой, осуществлял скелетное вытяжение, облегчая страдания. История изучения причин болей в спине весьма примечательна. На протяжении веков лечением данной категории больных, исповедуя

самые различные представления о природе болезни, занимались самые разные специалисты: от народных целителей, костоправов, земских врачей, хиропрактиков, остеопатов до неврологов, нейрохирургов, ортопедов-травматологов, физиотерапевтов и др. Рождались самые разнообразные теории патогенеза, иногда в корне противоречащие друг другу, от теории «сублюкации» (подвывиха) позвонков, до инфекционно-аллергической теории, воспалительных («радикулит») и дегенеративно-дистрофических поражений позвонков и суставов. В нашей стране, благодаря Казанской неврологической школе и работам Я. Ю. Попелянского, длительное время господствовала т. н. теория «остеохондроза позвоночника», к настоящему времени оставшаяся в основном в памяти поколений отечественных врачей и пациентов и в действующей Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-X) ограниченная небольшим перечнем расстройств.

Так, вертеброгенные неврологические синдромы в МКБ-10 представлены в основном в подразделе «Дорсопатии» (M40–M54) раздела «Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани». Неврологические осложнения вертебральной патологии указаны также в разделе «Заболевания нервной системы» (G00–G99).

Научная медицинская литература пестрит разнообразными взглядами на этиологию, патогенез, диагностику и лечение болевых синдромов в области нижней части спины. Кроме того, за лечение таких пациентов берутся врачи разных медицинских специальностей, начиная от врачей общей практики, терапевтов, ревматологов, физиотерапевтов, мануальных терапевтов, неврологов вплоть до ортопедов и нейрохирургов.

В 1950–70-е годы XX века излишне активно использовались хирургические методы лечения (ламинэктомия, дискэктомия и пр.). В дальнейшем выяснилось, что протрузии и грыжи межпозвонковых дисков далеко не всегда являются причиной болей в пояснице, а скорее одним из клинических и нейровизуализационных признаков, вызывающих поражение организма в целом, позвоночного столба в частности и тканей, его окружающих. В работах отечественных авторов (Н. М. Жулев, В. С. Лобзин, Ю. Д. Бадзгардзе, 1992) подчеркивается, что классические корешковые неврологические синдромы (радикулопатии) встречаются в клинике гораздо реже некорешковых.

Благодаря бурному развитию методов нейровизуализации (КТ и МРТ) удалось четко сформулировать показания к оперативному лечению дискогенной компрессии нервных корешков и минимизировать возможные риски для больных. Выяснилось, что хирургическое лечение не гарантирует полного избавления от болей, а в некоторых наблюде-

ниях, невзирая на выполненную операцию, состояние больных прогрессивно ухудшается, сопровождаясь т. н. синдромом «неудачно прооперированного позвоночника» (Е. А. Олейник, 2020).

В работе М. А. Мкртчяна (2008) подробно изучены, систематизированы около 70 спондилогенных неврологических симптомов и доказана высокая топики-диагностическая значимость большинства из них при пояснично-крестцовых радикулопатиях. Данное исследование позволяет определить взаимосвязи основных звеньев патогенеза и определить стратегию и тактику проводящейся терапии.

Большинство исследователей данной проблемы сходятся во мнении, что в основе болей в нижней части спины лежит процесс дегенерации хрящевых структур, асептическое воспаление в суставах позвоночника и конечностей, поэтому в последние годы «золотым стандартом» лечения болей в нижней части спины стало назначение пациентам лекарственных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных. Проведено огромное количество международных клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и суставов. Выяснилось, что подавляющее большинство этих лекарств, несмотря на достаточно яркую анальгетическую эффективность, сопровождаются большим количеством нежелательных побочных явлений, среди которых и сердечно-сосудистые риски, вплоть до развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), церебральных инсультов, поражения желудочно-кишечного тракта и формирования язвенной болезни, гастритов и т. п.

Кроме того, значительная часть НПВС, вплоть до селективных ин-

гибиторов ЦОГ-2, оказывает разрушающее действие на хрящевую ткань, провоцируя дальнейшее развитие дегенерации хрящей и синовиальных оболочек, снижение высоты межпозвонковых щелей, формирование признаков корешковой компрессии.

С позиции клинической неврологии, больные с заболеваниями периферической нервной системы, и, в первую очередь, с дорсопатиями составляют до 80% от всех случаев стационарируемых пациентов.

По мнению В. А. Гориславца (2009, 2010), причинами не только болей в спине, но и неврологических синдромов, находящихся в компетенции практических неврологов, могут быть самые разные заболевания и повреждения позвоночника: / дегенеративно-дистрофические (остеохондроз позвоночника, грыжа межпозвонковых дисков — МПД, спондилез, спондилоартроз и др.);

/ травмы (растяжение или разрыв связок, переломы позвонков, травматическая грыжа межпозвонкового диска и др.);

/ аномалии развития (врожденный стеноз позвоночного канала, полное или частичное сращение позвонков, спондилолиз, краниовертебральные аномалии, аномалии краниовертебрального стыка, пояснично-крестцового перехода и др.);

/ дисплазии позвоночника (идиопатический сколиоз, остеохондропатии, фиброзная дисплазия и др.);

/ метаболические заболевания, приводящие к развитию остеопороза (менопаузальный остеопороз, гиперпаратиреоз и др.);

/ неинфекционные воспалительные спондилопатии — при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидном артрите), серонегативных спондилоартропатиях (идиопатическом анкилозирующем спонди-

Выбор оптимального способа лечения синдрома поясничных болей должен базироваться на использовании дифференцированных методов исследования

лоартрите, синдроме Рейтера, псориатическом артрите), подагре;

/ инфекционные и паразитарные заболевания (спондилиты, эхинококкоз позвоночника);

/ нейрогенная спондилоартропатия (при сифилисе, сирингомиелии, сахарном диабете);

/ первичные и метастатические опухоли.

Анализируя всю совокупность сложнейших патогенетических взаимоотношений, можно отметить некие общие закономерности, развивающиеся последовательно. Чаще всего, на начальных стадиях инициирующим звеном патогенеза является так называемый мышечно-дистонический синдром, который сопровождается не только болью и мышечным спазмом, но и нарушением кровообращения, в основном венозного, что, в свою очередь увеличивает боль, активацию ноцицепторов, ухудшение гидрофильности хрящевых структур позвоночника и суставов. В дальнейшем, при отсутствии адекватного лечебно-профилактического подхода и с увеличением возраста пациентов при сохранении статико-динамических нагрузок, нарастает процесс дегенерации, что ныне обозначают как остеоартрит. Остеоартрит сегодня признан наиболее инвалидизирующим заболеванием, которое снижает качество жизни и поражает от 40 до 85% суставов позвоночника. Сходные

изменения, по мнению большинства авторов, наблюдаются и при поражении суставов конечностей и фасеточном синдроме (Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, 2019).

Выбор оптимального способа лечения синдрома поясничных болей должен базироваться на использовании дифференцированных методов исследования, к числу которых, в первую очередь, можно отнести детальный анализ жалоб, хронологии возникновения симптомов, связь боли с позой, положением и нагрузками (статической или динамической). Необходимо лабораторное исследование для исключения или подтверждения системных заболеваний соединительной ткани (например, анкилозирующего спондилоартрита, онкологических или остеопоротических поражений опорно-двигательного аппарата). В процессе обследования больного обязательно должен принимать участие клинический невролог для оценки степени вовлеченности центральной либо периферической нервной системы. При этом оцениваются симптомы натяжения, выпадения или раздражения нервных корешков.

Следующим этапом диагностики следует считать применение лучевых методов исследования, причем не обязательно сразу же назначение магнитно-резонансной томографии (МРТ), иногда вполне достаточно выполнения спондилографии либо спиральной ком-

пьютерной томографии. Частое выявление протрузий и грыж межпозвонковых дисков при выполнении МРТ способно дезинформировать не только пациентов, но даже опытных клиницистов, в результате дефицита времени и поверхностного осмотра способных пойти по ложному диагностическому пути. В особенности это касается случаев сочетанного поражения позвоночника и суставов, когда, например, коксартроз, меняя двигательный стереотип, сопровождается болями в пояснице в результате нерационального перераспределения двигательной нагрузки.

Таким образом, рассматриваемая проблема представляет собой яркий пример необходимости мультидисциплинарного подхода и должна решаться в тесном сотрудничестве смежных специалистов. Основные направления комплексной терапии разработаны и с успехом применяются. Здесь можно упомянуть как немедикаментозные, так и лекарственные средства. Спектр немедикаментозных средств для лечения данной категории больных хорошо известен и включает в себя лечебный массаж, лечебную гимнастику, кинезиотерапию, миофасциальный релизинг, мануальную терапию, в особенности мягкотканые ее техники (постизометрическую релаксацию мышц — ПИР), иглорефлексотерапию, физиотерапевтические методики (фонофорез лекарственных препаратов, магнитотерапию и т. п.).

Общеизвестен эффект использования лечебно-медикаментозных блокад (локальной инъекционной терапии), в частности, при купировании острых болей. Однако применение блокад требует от врача необходимых анатомо-топографических знаний и навыков.

Лекарственная терапия предусматривает несколько основных направлений. Во-первых, приме-

нение обезболивающих средств для быстрого купирования ноцицептивных болей. Следующим этапом может быть использование миорелаксантов центрального и периферического действия. Существенное усиление лечебного эффекта наблюдается при использовании противоотечных средств (диуретики, флеботоники, иногда кортикостероиды). При наличии признаков корешковой компрессии целесообразно назначение ремиелинизаторов (витамины группы В). В стандарты лечения давно включены нестероидные противовоспалительные средства (от ибупрофена до селективных ингибиторов циклооксигеназы-2). Большое количество научных дискуссий вызывает необходимость симптом- и структурно-модифицирующей терапии. В последние годы появилось огромное число публикаций, отражающих эффективность и безопасность т. н. «хондропротекторов». Важный механизм боли при спондилоартрозе — развитие асептического воспаления. В процессе дегенерации суставного хряща в фасеточных суставах и прилегающих структурах позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) возникают биохимические и иммунные реакции, которые завершаются формированием асептического нейрогенного воспаления в результате «цитокинового каскада», так как разрушение микроструктуры МПД является активным процессом, скорость которого регулируется цитокинами. Цитокины — ростовые факторы, которые синтезируются в тканях сустава и выделяются в синовиальную жидкость. Они воздействуют на клетки как аутокринные и паракринные факторы. Многие цитокины в небольших количествах необходимы для поддержания гомеостаза. При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления,

нет выраженной инфильтрации воспалительных клеток в ткани сустава. Однако такие противовоспалительные цитокины как интерлейкины (ИЛ), в частности, ИЛ-1 β , а также фактор некроза опухоли- α обнаруживаются в синовиальной жидкости больных ОА в повышенном количестве. Таким образом, оптимальное лечение больных с дорсопатиями, в особенности в сочетании с спондилоартритом суставов позвоночника (в т. ч. при «фасеточном синдроме») должно предусматривать в составе комплексной терапии целый ряд способов, воздействующих на все основные звенья патогенеза дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, в том числе и применение симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия. Фармакологическая группа корректоров метаболизма хрящевой и костной ткани (симптом-модифицирующие препараты замедленного действия) на основе хондроитина сульфата (ХС) обладает хондропротективными и хондростимулирующими свойствами. ХС является сульфатированным гликозаминогликаном, который состоит из повторяющихся дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина, способствующих гидратации хряща и его сопротивлению к механическому сжатию (Е. Л. Насонов, Л. И. Алексеева, 2004). ХС активизирует синтез хондроцитами трансформирующего фактора роста коллагена, протеогликанов и тканевого ингибитора металлопротеиназ; ингибирует интерлейкин-1, простагландин Е2, металлопротеиназы (коллагеназы, стромелизин), фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, γ -интерферон; способствует синтезу гиалуроновой кислоты хондроцитами; влияет на состав синовиальной жидкости, стимулируя включение гликоза-

мина во фракции гиалуроновой кислоты, что повышает вязкость синовиальной жидкости, а также влияет на костный метаболизм, способствуя сохранению костного запаса кальция, стимулируя остеосинтез и регенерацию кости при ее повреждениях. Гиалиновый хрящ межпозвоночных суставов и неповрежденное пульпозное ядро состоят из клеток — хондроцитов, синтезирующих протеогликаны (хондроитина-6-сульфат, кератана сульфат, гиалуроновая кислота и хондроитина-4-сульфат), которые совместно с коллагенами I и II типа входят в состав макромолекул межклеточного хрящевого матрикса. Хрящ МПД, подобно другим тканям, remodelируется в течение роста и развития, т. е. в нем происходят процессы синтеза и деградации (В. А. Гориславец, 2009). Применение хондроитина сульфата в мировой практике лечения спондилоартрита и спондилоартрита привело к появлению огромного количества лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) как в России, так и в Европе, в связи с чем в последние годы европейские специалисты поднимают вопрос о качестве различных ХС. В 2019 году Европейское общество по изучению спондилоартрита и спондилоартроза (ESCEO) обновило свои клинические рекомендации, в которых прописано назначать именно высококачественный хондроитина сульфат [14]. Необходимость внесения данного акцента вызвано рядом сравнительных исследований ХС различных производителей [15–17]. Так, в 2019 году Stellavato A. с соавт. сравнили 2 ХС в виде лекарственных препаратов и 10 БАД. Только 1 из 10 БАД содержал заявленное количество субстанции, только 3 из 10 БАД оказывали положительное влияние на NF-kB и COMP-2, а 7 из 10 БАД показали цитотоксичность на культуре клеток [17].

В России также существует множество препаратов, содержащих ХС, как в виде зарегистрированных лекарственных средств, так и в форме БАД. Особого внимания заслуживает препарат Структум (Pierre Fabre Medicament), производимый во Франции из собственной субстанции, который за десятилетия зарекомендовал себя как высококачественное эффективное лекарственное средство. В работах Е. Л. Насонова, Л. И. Алексеевой, В. И. Мазурова, И. Б. Беляевой и др. (2004) подробно освещены патогенетическое обоснование и клиническая эффективность хондроитина сульфата (Структум) при лечении спондилоартроза, приведены результаты многоцентрового клинического исследования препарата Структум в России, рассмотрены вопросы фармакоэкономического применения препарата Структум при спондилоартрозе, а также отдаленные результаты применения препарата, его воздействие на биоэнергетические характеристики синовиальной жидкости, отражены сведения об эффективности и безопасности использования хондроитина сульфата (Структум) при синдроме болей в нижней части спины. В России накоплен достаточно большой опыт использования препарата Структум. Одно из исследований пероральной лекарственной формы ХС включало более 500 больных ОА позвоночника. На фоне лечения отмечено достоверное снижение боли в покое в 2,5 раза и при ходьбе в 2 раза ($p < 0,05$) и потребности в НПВП в 4,6 раза. В целом клиническое улучшение отмечено у 80,2% пациентов. После завершения исследования лечебный эффект сохранялся в течение 4,1 мес. Позднее была проведена оценка отдаленных эффектов 6-месячной терапии Структумом приблизительно у 70% этих больных. Оказалось, что терапия Структумом в течение даже относительно короткого периода в дальнейшем

способствовала снижению частоты обострений заболевания, госпитализации и обращений в поликлинику. Общее состояние больных ОА позвоночника через 1 год после окончания лечения Структумом, оцениваемое пациентом и врачом, свидетельствовало о сохранении эффекта у 40% больных. Частота обострений заболеваний ЖКТ, АГ и ИБС у больных, пролеченных Структумом, также оказалась ниже, чем у тех, кто постоянно получал НПВП. ХС сохраняют свое место в спектре лекарственных средств, применяемых для лечения ОА позвоночника. Большой объем работ, подтверждающих эффективность ХС, в т. ч. наличие хондропротекторной активности, и бесспорная безопасность при длительном применении дают основание рекомендовать их для лечения больных с различной локализацией спондилоартроза, в том числе при дорсопатиях и синдроме болей в нижней части спины.

Литература

- Алексеева Л.И., Архангельская Г.С., Давыдова А.Ф. и др. Отдаленные результаты применения Структума (по материалам многоцентрового исследования). Тер. арх. 2003Ф; 9. С. 82–86.
- Гориславец В.А., Лобзин С.В. Пропедевтика в мануальной медицине: Учебное пособие. СПб.: Изд-во НУ «Центр стратегических исследований», 2010. 226 с.
- Гориславец В.А. Структум — базисный препарат профилактики и лечения вертеброгенных заболеваний нервной системы // Леч. нервн. бол. 2009. 1 (27). С. 12.
- Гориславец В.А. Базисная терапия вертеброневрологических заболеваний нервной системы с помощью хондропротектора Структум. Ежегодные Давиденковские чтения. Актуальные проблемы клинической неврологии. Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции / Под ред. проф. Н.М.Жулева. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009.
- Жулев Н.М., Лобзин В.С., Бадзгардзе Ю.Д. Мануальная и рефлекторная терапия в вертеброневрологии. СПб., 1992. 586 с.
- Мазуров В.И., Беляева И.Б. Применение Структума в комплексном лечении синдрома болей в нижней части спины. Структум 250 мг, 500 мг — хондроитина

сульфат натрия. Новые возможности в лечении спондилоартроза и спондилохондроза. М., 2005. С. 21–24.

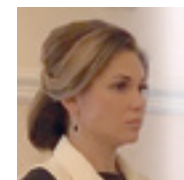
- Мкртчян М.А. Диагностическая значимость симптомов натяжения спинно-мозговых корешков при пояснично-крестцовых радикулопатиях (клинико-нейровизуализационное сопоставление). Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 2008. 25 с.
- Насонов Е.Л., Алексеева Л.И. Хондроитина сульфат (Структум) при лечении спондилоартроза: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность. М., 2004.
- Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С., Давыдова А.Ф., Кармильцева Е.А., Коган К.М., Мазуров В.И., Ребров А.П., Рябицева О.Ф., Шемеровская Т.Г., Шмидт Е.И., Якушин С.С., Солдатов Д.Г. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структум в России. М., 2004.
- Олейник Е.А. Клинико-патогенетические варианты и тактика лечения поясничного спондилохондроза в отдаленном послеоперационном периоде. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 2020. 25 с.
- Шостак Н.А., Аксенова, Правдюк Д.А. и др. Боли в нижней части спины при спондилохондрозе позвоночника: опыт применения хондропротективного препарата. Тер. арх. 2003. № 8. С. 67–69.
- Шостак Н.А., Правдюк Д.А. Спондилоартроз (спондилоостеоартрит) как причина боли в спине: возможности терапии // Opinion Leader. № 21. 2019.
- EULAR evidence-based recommendations // Ann Rheum Dis. 2007. № 66. P. 377–388.
- Bruyere O. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // Semin Arthr Rheum. 2019. Apr.30.
- Abimbola O. et al. Analysis of Glucosamine and Chondroitin Sulfate Content in Marketed Products and the Caco-2 Permeability of Chondroitin Sulfate Raw Materials // JANA. 2000. Vol. 3. № 1. P. 37–44.
- Volpi N. Chondroitin Sulfate Safety and Quality // Molecules. 2019. 24. 1447. doi:10.3390/molecules24081447
- Stellavato A. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? // Adv Ther. 2019. № 36. P. 3221–3237.



НОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



В. Ю. Лобзин^{1,2}



К. А. Колмакова²

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, кафедра неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова, Санкт-Петербург

²ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, кафедра нервных болезней, Санкт-Петербург

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, болезнь Альцгеймера, циркадный профиль артериального давления, когнитивные нарушения, расстройство сна

Артериальную гипертензию (АГ) относят к наиболее распространенным среди пациентов среднего и пожилого возраста терапевтическим патологиям. Она является одним из основных факторов риска развития цереброваскулярной болезни и, как следствие, определяет более высокую частоту развития сосудистой деменции [1, 2]. Вместе с тем, существует взаимосвязь между АГ и степенью когнитивного снижения при отсутствии значимого сосудистого повреждения головного мозга. В данном случае речь идет о нейродегенеративной природе когнитивного дефицита и, в большинстве случаев, о болезни Альцгеймера (БА).

Цель исследования: на основании оценки суточного профиля артериального давления и ликворологических биомаркеров амилоидоза и нейродегенерации установить патогенетическую взаимосвязь между артериальной гипертензией и болезнью Альцгеймера.

Как известно, корни ключевых патофизиологических процессов при БА, таких как амилоидоз и нейродегенерация, лежат глубоко в молодости [3]. В свою очередь, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе и артериальной гипертензии в течение 10 лет в среднем возрасте, — сильный предиктор развития когнитивных нарушений, достигающих степени деменции [4]. У таких пациентов высок риск не только развития кардиоваскулярных катастроф, но и собственно деменции в последующем [5]. Однако в отличие от механизмов, которые связывают АГ и цереброваскулярные заболевания, патогенетическая связь между АГ и БА более сложна [6].

Повышение артериального давления (АД) нарушает проницаемость гематоэнцефалического барьера, приводя к накоплению нейротоксичных молекул в головном мозге, в том числе и бета-амилоида [7]. При хронической гипоперфузии головного мозга может увеличиваться уровень гиперфосфорилированного тау-белка в гиппокампе и коре головного мозга, а также происходит прогрессирующее накопление бета-амилоида [8, 9]. Помимо этого, артериальная гипертензия нарушает целостность стенки церебральных артерий, что приводит к гипоперфузии, в результате чего снижается метаболизм глюкозы, что также способствует развитию БА [10]. Повышение диастолического артериального давления — наиболее сильный фактор риска развития когнитивных расстройств независимо от возраста и пола, однако своевременное

назначение антигипертензивной терапии позволяет существенно снизить риск их развития [11]. Недостаточное снижение артериального давления в ночное время (так называемый профиль "non-dipper") — сильный независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, который ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых и острых цереброваскулярных событий у пожилых людей [12]. В исследовании МАРЕС, опубликованном в 2011 году, уровень среднего АД в ночное время являлся наиболее значимым прогностическим маркером не только развития сердечно-сосудистого события, но и риска летального исхода. При этом наиболее важным предиктором выживаемости при кардиоваскулярном событии было снижение систолического АД в ночное время, достигнутое приемом антигипертензивного препарата не в утренние часы, а именно перед сном [13]. По мнению R. Fagard et al. (2008), из-за воздействия более высокого уровня артериального давления в ночное время, когда люди находятся в горизонтальном положении на спине, мозг менее защищен от гидростатического давления [14]. Таким образом, сосудистая сеть головного мозга подвергается патологически более высокому пульсирующему потоку. Устойчивое повышение пульсирующего потока со временем повреждает микроциркуляторное русло и способствует развитию лакунарных инфарктов и повреждению белого вещества головного мозга («лейкоареозу») [15].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего обследованы 119 человек в возрасте от 53 до 92 лет (средний возраст 73,9±8,6 года), из которых 97 человек составили основную группу больных, а 22 — контрольную. Среди обследованных паци-

ентов 55 с БА, 27 — с сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН) и 15 — с лобно-височной деменцией (ЛВД). Всем пациентам, включенным в исследование, суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось в течение 24 часов стандартным осциллометрическим методом измерения. Стандартные показатели СМАД рассчитывались программным обеспечением автоматически. Оценивались: средние значения систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего и пульсового (ПАД) артериального давления; суточный индекс (степень снижения систолического и диастолического АД в ночные часы); показатели «нагрузки давлением»: индекс времени гипертензии, индекс измерений, индекс площади гипертензии; вариабельность систолического, диастолического, среднего и пульсового АД. Динамика АД в течение суток имеет закономерности. В норме в ночное время должно происходить снижение САД и ДАД на 10–20%. Наибольший интерес представляет оценка различий между дневным и ночным АД — степень ночного снижения (CHCAД), или суточный индекс (СИ). Международной согласительной комиссией по непрямому амбулаторному мониторингованию уровня АД (1994) была принята схема классификации больных по типу CHCAД. Нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД («dipper») — 10%<CHCAД<20%. Недостаточная степень ночного снижения АД («non-dipper») — 0<CHCAД<10%. Повышенная степень ночного снижения АД («over-dipper») — 20%<CHCAД. Устойчивое повышение ночного АД («night-peaker») — CHCAД<0% (отрицательная величина, так как АД повышается). Выполнялась люмбальная пункция с последующим исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом твердофазного иммуно-

ферментного анализа (ELISA) и определением концентрация Аβ-40, Аβ-42-амилоидного белка, общего и 218-фосфорилированного (ф-тау) тау-протеина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По показателям дневного и среднесуточного АД пациенты с БА ожидаемо достоверно не отличались от контрольной группы. В этой связи нами проанализированы показатели ночного АД у пациентов различных групп. По результатам оценки ночного АД выявлено достоверное повышение индекса гипертензии САД у пациентов с БА (71,68±34,78) по сравнению с пациентами с СКН (62,29±39,38) и ЛВД (47,43±40,58) (p<0,05). Такое же достоверное повышение выявлено при оценке индекса гипертензии ДАД, однако, помимо более высоких цифр у больных с БА (30,23±35,32), такая же тенденция выявлена и в группе ЛВД (31,86±33,86). Кроме того, у лиц с БА достоверно хуже снижалось ДАД в ночное время (7,88±8,02) по сравнению с больными СКН (9,06±6,31) и ЛВД (14,67±9,27). В дальнейшем был проанализирован профиль снижения систолического и диастолического давления ночью у пациентов различных групп (табл. 1). Степень снижения ночного САД, соответствующая профилю «dipper», была зафиксирована приблизительно у одинакового числа пациентов всех групп и составила 29,17% в группе БА, 29,41% в группе с СКН и 33,33% у лиц с ЛВД. Паттерн «non-dipper» САД регистрировался у пациентов с БА в 70,83% случаев, СКН в 70,59%, ЛВД в 66,67% без достоверных различий между группами. Однако при оценке снижения ДАД в ночное время у пациентов с БА достаточное снижение давления (профиль «dipper») выявлялось значительно реже (лишь в 32% случаев (p<0,05)), при этом в группе с СКН профиль «dipper» зарегистрирован в 52,94% и у 83,33% лиц с

Таблица 1

Частота встречаемости различных профилей снижения систолического и диастолического артериального давления в ночное время у пациентов исследуемых групп (%)

Профиль снижения САД и ДАД	Группы больных			Оценка значимости различий
	1	2	3	
	БА	СКН	ЛВД	
Ночное снижение САД (10–20%) «dipper»	29,17%	29,41%	33,33%	—
Ночное снижение САД (0–10%) «non-dipper»	70,83%	70,59%	66,67%	—
Ночное снижение ДАД (10–20%) «dipper»	32,00%	52,94%	83,33%	p _{1,2} <0,05; p _{1,3} <0,05; p _{2,3} <0,05
Ночное снижение ДАД (0–10%) «non-dipper»	68,00%	47,06%	16,67%	p _{1,2} <0,05; p _{1,3} <0,05; p _{2,3} <0,05

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между содержанием Аβ-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ и показателями суточного профиля артериального давления

Показатели АД	Аβ-амилоид, тау-протеин, Аβ-40	r Спирмена, p<0,05
Среднее САД днем	Аβ-42/ Аβ-40	-0,75
Максимальное САД днем	Аβ-42/ Аβ-40	-0,79
Вариабельность ДАД ночью	Аβ-42 / ф-тау/ Аβ-42	0,92 – 0,81
Среднее ПАД днем	Аβ-42/ Аβ-40	-0,84

Примечание: r — значения коэффициента корреляции Спирмена при p<0,05.

ЛВД соответственно. Установлено, что паттерн «non-dipper» ДАД наиболее характерен для пациентов с БА (68,00%), в то время как в группе пациентов с СКН он выявлен в 47,06%, а у лиц с ЛВД лишь у 16,67% (p<0,05). В последующем проанализирован общий профиль снижения давления ночью у пациентов различных групп. Достаточное снижение САД и ДАД в ночное время («dipper») выявлялось достоверно чаще в группе пациентов с ЛВД (33,3%) и СКН (29,4%), в то время как у пациентов с БА данный паттерн зарегистрирован лишь в 20,8% наблюдений (p<0,05). При этом профиль «non-dipper» по САД и ДАД у лиц с БА выявлен в 58,3% случаев (p<0,05),

что значительно чаще, чем у пациентов с СКН (47,06%) и ЛВД (16,6%) (p<0,05). Таким образом, установлено, что у 68% пациентов с БА с нормальными значениями артериального давления в течение дневного цикла измерений в ночное время недостаточно снижается ДАД, а у 58% пациентов с БА не происходит достаточного снижения как САД, так и ДАД одновременно («non-dipper»). Ввиду значимости суточного профиля артериального давления в процессе элиминации амилоидного белка из головного мозга в дальнейшем нами проанализирована связь концентрации белков в ЦСЖ и среднесуточных показателей АД (табл. 2).

Проведенный корреляционный анализ показал, что среднесуточные показатели АД имеют сильные и средней силы корреляционные связи с концентрацией белков в ликворе. Наиболее сильная корреляционная связь установлена между Аβ-42 и вариабельностью ДАД в ночное время (r=–0,92; p<0,05). Пациенты с БА имели нормальные либо пограничные показатели артериального давления в дневное время, за исключением сниженного индекса гипотензии. Однако в ночное время у этих больных выявлено повышение индексов гипертензии систолического АД до 71,68±34,78 и диастолического АД до 30,23±35,32. Кроме того, снижение как систолического, так и

диастолического давления ночью у них было недостаточное, в среднем САД снижалось на $6,71 \pm 7,69\%$, а ДАД на $7,88 \pm 8,02\%$, что характеризует циркадный профиль АД как «non-dipper». Нарушение циркадного профиля АД (паттерн «non-dipper») выявлено у 58,3% пациентов с болезнью Альцгеймера.

Таким образом, пациенты с БА, при отсутствии клинических признаков и диагностированной артериальной гипертензии, в большинстве случаев имели ночную артериальную гипертензию. По мнению Gorelick P. B. (2014), повышение диастолического артериального давления — наиболее значимый фактор риска развития когнитивных расстройств независимо от возраста и пола [11]. Однако особый интерес состоит в том, что выведение β -амилоида происходит в диастолическую фазу по градиенту пульсового давления и преимущественно в ночное время, когда диастолическое давление в норме в ночные часы стремится к наименьшим значениям [16]. Недостаточное снижение диастолического АД ночью у пациентов, имевших его достаточное снижение днем, зарегистрировано у 68% пациентов с БА. Математически установлено, что это повышает вероятность развития деменции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями в 2,2 раза (ОШ=2,0; 95% ДИ 0,5–7,5; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Нарушение циркадного профиля артериального давления, отсутствие его снижения в ночное время (профиль «non-dipper») либо повышение в ночное время (профиль «night-peaker») относятся к ведущим звеньям патогенеза болезни Альцгеймера. Вследствие длительного повышения артериального давления, изменения его суточного профиля и нарушения циркадного ритма АД происходит

снижение церебральной вазореактивности, которое в свою очередь вызывает затруднение артериальной пульсации, необходимой для адекватного функционирования периваскулярно-глимфатической системы, что приводит к значительному увеличению отложения β -амилоида в паренхиме головного мозга. В результате артериальной гипертензии создаются условия для усугубления гипоперфузии головного мозга и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, что также способствует нарушению клиренса амилоидного белка из головного мозга. Всем пациентам с БА необходимо обязательное выполнение суточного мониторирования артериального давления с оценкой циркадного профиля артериального давления («dipper», «non-dipper») и особенно — уровня диастолического артериального давления в ночное время. При выявлении изолированной артериальной гипертензии в ночные часы и циркадного профиля артериального давления «non-dipper» показано назначение антигипертензивных препаратов.

Литература

1. Венозные дисгемии и когнитивный дефицит у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / С.В. Лобзин и др. // Вестн. Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. 2013. Т. 5. № 2. С. 12–18.
2. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения: руководство для врачей / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев. М., 2019. 416 с.
3. Лобзин В.Ю. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации / В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова, А.Ю. Емелин, С.Н. Янишевский // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25. № 2. С. 122–133.
4. Predictive utility of the Framingham general cardiovascular disease risk profile for cognitive function: evidence from the Whitehall II study / S. Kaffashian [et al.] // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32 (18). P. 2326–2332.
5. Diener H.C. Prevention of dementia should start 20 years before symptoms become apparent // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32 (18). P. 2228–2230.
6. Qiu C.X. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and

- dementia / C.X. Qiu, B. Winblad, L. Fratiglioni // Lancet Neurol. 2005. Vol. 4. P. 487–499.
7. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders // Nat. Rev. Neurosci. 2011. Vol. 12. № 12. P. 723–738.
8. Преображенская И.С. Когнитивные нарушения: выраженность, клинические проявления, диагностика, лечение // Доктор.Ру. 2014. Т. 94. № 6–1. С. 35–40.
9. Парфенов В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии // Медицинский совет. 2019. № 9. С. 8–13.
10. Hughes T.M. Review of the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease / T.M. Hughes, S. Craft, O. Lopez // L. Neurodegener. Dis. Manag. 2015. Vol. 5. P. 121–135.
11. Gorelick P.B. Blood pressure and the prevention of cognitive impairment // JAMA Neurol. 2014. Vol. 71. P. 1211–1213.
12. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis / G.F. Salles [et al.] // Hypertension. 2016. Vol. 67. P. 693–700.
13. Hermida R.C. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention / R.C. Hermida, J.J. Crespo, A. Otero // European Heart Journal. 2018. Vol. 39. № 47. P. 4159–4171.
14. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension / R.H. Fagard [et al.] // Hypertension. 2008. Vol. 51. P. 55–61.
15. O'Rourke M.F. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: Cause and logic of therapy / M.F. O'Rourke, M.E. Safar // Hypertension. 2005. Vol. 46 (1). P. 200–204.
16. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy / R.O. Carare [et al.] // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2013. Vol. 39. P. 593–611.



Ожидайте новый номер Opinion Leader ~

Междисциплинарный подход: ревматология, гастроэнтерология

Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий /

интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: www.opinionleaderjournal.com

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.

ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА



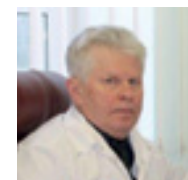
В. Ю. Лобзин^{1,2}



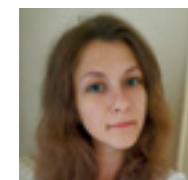
С. В. Лобзин¹



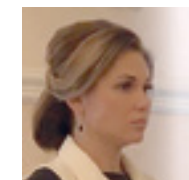
М. Р. о. Ализаде¹



И. М. Ефимов¹



А. В. Лапина²



К. А. Колмакова²

¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, кафедра неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова, Санкт-Петербург

²ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова МО РФ, кафедра нервных болезней, Санкт-Петербург

Ключевые слова: идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, болезнь Альцгеймера, деменция, β -амилоид, нарушения ходьбы

В статье приведена оценка клинических, нейропсихологических и лабораторных изменений при идиопатической нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера, а также их сочетании. Цель работы: усовершенствовать диагностику идиопатической нормотензивной гидроцефалии (иНТГ), болезни Альцгеймера (БА) и их сочетания (синдром «БА–иНТГ») на основании клинических, нейропсихологических и ликворологических данных.

В ходе исследования были выявлены специфические особенности клинико-нейропсихологического и ликворологического профилей пациентов с иНТГ, БА и синдромом «БА–иНТГ», что позволяет повысить качество диагностики и дает возможность выбрать направление терапии этих заболеваний.

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) и болезнь Альцгеймера (БА) — ведущие причины когнитивного дефицита в среднем и пожилом возрасте. Синдром Хакима–Адамса, или иНТГ, характеризуется специфической триадой: нарушением походки, деменцией и расстройством мочеиспускания [1–6]. При наличии специфических клинических проявлений, характерного нейропсихологического профиля и положительного результата ТАР-теста установление диагноза иНТГ не вызывает трудностей [5]. Однако в 75% случаев характерно сочетание иНТГ с болезнью Альцгеймера, что усложняет проведение дифференциальной диагностики и определение дальнейшей тактики лечения [7–11]. Более высокая вероятность их развития может быть связана и с перенесенными травмами головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 60 человек (средний возраст $73 \pm 3,5$ лет): 20 — с диагнозом иНТГ, 17 — с БА, 8 — с синдромом «БА–иНТГ», а также 15 больных контрольной группы. Пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование с использованием следующих методик: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), «батарея лобной дисфункции» (FAB), тест рисования часов (ТРЧ), вербальные ассоциации (литеральные и категориальные), тест слежения (TMT-A, -B), тест свободного и ассоциированного селективного распознавания

(FCSRT) [12, 13]. Для оценки ходьбы использовались «тест ходьбы на 10 метров» и тест «Timed Up and Go» (TUG). Выполнялась люмбальная пункция с ликворологическим исследованием при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ
Одним из трех компонентов клинической картины иНТГ являются когнитивные нарушения. В таблице 1 приведены результаты оценки когнитивных функций у пациентов изученных групп.
При анализе характера и выраженности интеллектуально-мнестического дефицита удалось установить, что для больных с иНТГ в основном характерны дизрегуляторные нарушения при отсутствии значимых изменений в мнестической сфере. Средние баллы по шкалам MMSE (26,3±0,5), FAB (15,6±0,65) и ТРЧ (7,8±0,4) свидетельствуют о наличии лобной регуляторной дисфункции. Отмечалось существенное увеличение времени, затраченного пациентами на выполнение теста слежения: ТМТ (А) — 115,4±36,3 сек, ТМТ (В) — 190,7±40,5 сек, что указывает на снижение скорости мыслительных процессов. Нарушение памяти, определяемое при помощи теста FCSRT, имело вторичный характер, а категориальная подсказка помогала пациентам при воспроизведении (свободное воспроизведение — 16,25±0,75 слов, суммарное — 36,8±3,5 слов).
У пациентов с БА, как и ожидалось, преобладали мнестические расстройства, что подтверждалось результатами теста FCSRT: свободное воспроизведение — 6,6±0,5 слов, суммарное — 15,4±1,1 слов.
У коморбидных пациентов с сочетанием БА и иНТГ обращала на себя внимание умеренно выраженная лобная дисфункция (FAB — 15,5±0,5 баллов) и специфичное нарушение

Таблица 1

Результаты нейропсихологического обследования пациентов

с иНТГ, БА и синдромом «БА—иНТГ» (М±σ)

Нейропсихологические методики	Группы больных			
	Контроль	иНТГ	БА	БА—иНТГ
MMSE	28,9± 0,264	26,3±0,5*	19,2±0,6*	22,5±0,5*
FAB	17,6±0,156	15,6±0,65*	12,5±0,4*	15,5±0,5*
ТРЧ	10,0	7,8±0,4*	5,7±0,3*	6,5±0,5*
ЛИТ	17,7±0,45	7,8±0,4*	6,0±0,4*	9,4±0,5*
КАТ	16,6±0,156	9,4±0,9*	7,3±0,5*	7,5±0,5*
TMT (А)	37,7±0,29	115,4±36,3*	97,1±7,2*	64,3±5,5*
TMT(В)	61,1±0,33	190,7±40,5*	226,5±13,5*	117,5±16,5*
FCSRT своб. воспр.	45,1±0,22	16,25±0,8*	6,6±0,5*	11,6±4,3*
FCSRT суммарное	45,4±0,21	36,8±3,5*	15,4±1,1*	27,8±5,2*

** различия между группами и контрольной группой достоверны, p<0,05*

Таблица 2

Уровни белков-биомаркеров амилоидоза и нейродегенерации в ЦСЖ у пациентов исследуемых групп (М±σ)

Маркеры	Группы больных			
	Контроль	иНТГ	БА	БА—иНТГ
Аβ-42, пг/мл	694,3±61,0	628,0±216,0*	398,3±110,4*	502,5±57,6*
тау-протеин, пг/мл	91,8±46,0	239,0±177,0*	475,6±215,4*	418,0±287,2*
фтау, пг/мл	24,1±19,0	9,5±7,1*	33,5±9,1*	15,8±11,8*
фтау / Аβ-42	0,037±0,03	0,015±0,004*	0,079±0,020*	0,03±0,02*
тау / Аβ-42	0,1	0,47±0,07*	1,12±0,3*	0,85±0,53*

** различия при значении p<0,05 (t-критерий Стьюдента)*

Таблица 3

Результаты теста ходьбы на 10 метров при иНТГ и БА (сек, М±σ)

Этапы ходьбы	иНТГ	БА
10 метров вперед	23,61±4,16**	9,87±0,35**
Первый разворот	3,52±1,46	1,05±2,83
10 метров назад	19,83±4,28**	9,55±1,18**
Второй разворот	3,2±1,84	1,05±0,09
Общее время	53,28±5,87*	21,4±0,79*

**различия достоверны, p<0,05*

*** различия достоверны, p<0,01*

выполнения ТРЧ (6,5±0,5 баллов) по смешанному типу (нарушение расстановки цифр на циферблате и ошибочное указание времени после корректировки). В то же время доминирующими в клинической картине синдрома «БА—иНТГ» были именно мнестические нарушения (FCSRT: свободное воспроизведение — 11,6±4,3 слов, суммарное — 27,8±5,2 слов).
Для подтверждения этиологии заболевания всем пациентам проводилась оценка уровня белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Результаты представлены в таблице 2.
У пациентов с БА регистрировалось значимое снижение концентрации Аβ-42 — до 398,3±110,4 пг/мл, повышение уровня тау-протеина до 475,6±215,4 пг/мл и фос-

форилизованного тау-протеина до 33,5±29,1 пг/мл; коэффициент фтау / Аβ-42 был 0,079±0,02; тау / Аβ-42 — 1,12±0,3. Такие результаты свидетельствуют о длительно существующем нейродегенеративном процессе с образованием внеклеточных агрегаций β-амилоида в паренхиме мозга и деструктуризацией нейронов с образованием нейрофибрилярных сплетений.
Для иНТГ были характерны более высокие концентрации Аβ-42 (628±216 пг/мл) и более низкие — тау и фтау (239±177 пг/мл и 9,5±11 пг/мл соответственно) по сравнению с БА (p<0,01). Коэффициенты нейродегенерации также были достоверно ниже (p<0,01), что указывает на особенно высокую вероятность трансформации УКН в БА при амнестическом варианте когнитивных расстройств.

К ключевым признакам, которые должны настораживать, относятся: наличие мнестических нарушений гиппокампального типа у пациентов с иНТГ, наличие расстройств ходьбы и нарушения функции тазовых органов у пациентов с БА, прогрессирование нарушений высших мозговых функций при отсутствии нарастания выраженности нарушений ходьбы

При оценке белков-биомаркеров у пациентов с синдромом «БА—иНТГ» установлены следующие ликворологические особенности: средний уровень Аβ-42 — 502,5±57,57 пг/мл, тау — до 418±287,2 пг/мл и фтау — до 15,75±11,8 пг/мл. Коэффициенты фтау / Аβ-42 — 0,03±0,02; тау / Аβ-42 — 0,85±0,53. Таким образом, у коморбидных пациентов был выявлен более высокий уровень Аβ-42 по сравнению с группой с БА и более низкий по сравнению с иНТГ; а содержание тау и фтау было достоверное выше, чем у пациентов с иНТГ, но ниже чем с БА (p<0,05). Коэффициенты фтау / Аβ-42 и тау / Аβ-42 у больных с синдромом «БА—иНТГ» имели промежуточные значения.
Не вызывает сомнений тот факт, что пациенты с БА зачастую не имеют нарушений ходьбы, однако на практике врач нередко сталкивается с необходимостью характеристики походки при различных нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях. Результаты оценки ходьбы представлены в таблице 3.
При выполнении теста ходьбы на 10 метров пациенты с иНТГ потратили 53,28±5,87 сек, что в 2,5 раза больше, чем у пациентов с БА (p<0,01). Наибольшие трудности больные испытывали при выполнении первого разворота. При выполнении TUG-теста пациенты с иНТГ также показали худший результат (30,2±2,54) по сравнению с БА (15,2±0,89), что свидетельствует о значительном снижении скорости ходьбы (p<0,01).
Применение рассмотренных нами методик диагностики упрощает установление диагноза как в отдельности, так и в случае сочетания данных заболеваний. К ключевым признакам, которые должны настораживать практикующего врача, относятся: наличие мнестических нарушений гиппокампального типа у пациентов с иНТГ, наличие расстройств ходьбы и нарушения

функции тазовых органов у пациентов с БА, прогрессирование нарушений высших мозговых функций при отсутствии нарастания выраженности нарушений ходьбы [14]. В таких случаях целесообразна оценка профиля нейродегенеративного процесса по результатам ликворологической диагностики [15]. Проведенное ликворологическое исследование позволило внести уточняющие сведения в патогенез формирования синдрома «БА–иНТГ». Нарушение ликвородинамики, по всей вероятности, оказывает влияние на увеличение содержания Аβ-42 в паренхиме головного мозга. Повышение отложения бета-амилоида, в том числе и в мозговых оболочках, приводит к большему сопротивлению оттоку ЦСЖ и ухудшению работы лимфатической системы. Таким образом, снижается клиренс бета-амилоида, что приводит к его накоплению и отложению в виде бляшек.

ВЫВОДЫ

При идиопатической нормотензивной гидроцефалии когнитивные нарушения имеют дизрегуляторный тип, что проявляется брадифренией, аспонтанностью, апатией, нарушением внимания вследствие подкорково-коркового разобщения. Амнестический синдром не является специфичным и носит вторичный характер, в отличие от пациентов с болезнью Альцгеймера, для которых нарушение памяти — патогномоничный симптом [16]. У пациентов с синдромом «БА–иНТГ» когнитивные расстройства имеют как дизрегуляторный, так и амнестический тип, что указывает на сочетание с нейродегенеративным процессом ($p < 0,05$). При этом нарушения памяти преобладают в клинической картине заболевания. Нарушение ходьбы — чувствительный маркер идиопатической нормотензивной гидроцефалии и проявляется в различной степени

в 90% случаев заболевания. Для пациентов с иНТГ характерная особенность — замедление скорости ходьбы по сравнению с БА ($p < 0,01$), что связано с уменьшением длины шагов и трудностью при выполнении поворотов. При оценке ликворологической картины для пациентов с иНТГ были характерны более высокие значения уровней Аβ-42 и низкие — тау и фтау по сравнению с пациентами с БА ($p < 0,05$). Пациенты с БА имеют более высокие показатели коэффициентов фтау/Аβ-42, тау/Аβ-42, чем пациенты с иНТГ ($p < 0,05$), что свидетельствует об образовании внеклеточных агрегаций β-амилоида и нейрофибриллярных клубков. Больные с сочетанием БА и иНТГ имеют «промежуточную» картину: умеренно сниженные показатели Аβ-42 и повышенные значения тау и фтау по сравнению с иНТГ и БА ($p < 0,05$). Коэффициенты нейродегенерации у пациентов с синдромом «БА–иНТГ» были выше, чем у пациентов с иНТГ, что указывает на амилоидогенез и гибель нейронов ($p < 0,05$). В ходе проведенной работы нами выявлены признаки, которые являются специфическими для синдрома «БА–иНТГ»: сочетание дизрегуляторного и амнестического типов когнитивных нарушений; наличие ликворологических признаков нейродегенерации (умеренно сниженные показатели Аβ-42 и повышенные значения тау и фтау, более высокие значения коэффициентов по сравнению с иНТГ).

Литература

1. Иванова М.Ф., Евтушенко С.К., Семенова А.В., Савченко Е.А. Нормотензивная гидроцефалия Хакима–Адамса (научный обзор и личное наблюдение) // International neurological journal. 2016. № 1 (79). Р. 20–27.
2. Дамулин И.В., Орышчи Н.А. Нормотензивная гидроцефалия: клиника, диагностика, лечение // Регулярные выпуски «РЖМ». 2000. № 13. С. 589.
3. Шамов И.А. Синдром Хакима–Адамса // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. № 115 (9). С. 49–53.
4. Chawla J.C., Woodward J. Motor disorder in

- “normal pressure” hydrocephalus // Brit. Med. J. 1972. №1. Р. 485–486.
5. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Железняк И.С., Бойков И.В. Болезнь Альцгеймера: уч. пособие. СПб., 2016. 77 с.
 6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 255 с.
 7. Masao M., Masakazu M., Madoka N. Impact of Cerebrospinal Fluid Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on the Amyloid Cascade // PLoSOne. 2015. № 10 (3). Р. 25–30.
 8. Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В. и др. Патологические изменения в биоптатах головного мозга пациентов при идиопатической нормотензивной гидроцефалии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2019. № 3. С. 50–54.
 9. Halperin J.J., Kurlan R., Schwalb J.M. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2015. Vol. 85(23). Р. 2063–2071.
 10. Cabral D., Beach T.G., Veddors L. Frequency of Alzheimer’s disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus // Alzheimers Dement. 2011. Vol. 7, № 5. Р. 509–513.
 11. Zohn R.C. Normal Pressure Hydrocephalus: How Can It Be Told Apart From Neurodegenerative Diseases of the Elderly? // The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences. 2012. Vol. 6, № 1. Р. 76–87.
 12. Неврология: национальное руководство: 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 880 с.
 13. Яхно Н.Н. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 264 с.
 14. Лапина А.В., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Ализаде М.Р. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия и болезнь Альцгеймера в практике невролога: коморбидность и дифференциация // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 1. С. 9–16.
 15. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Одинак М.М., Алексеева Л.А., Монахова Н.Е. Значение определения белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости в диагностике когнитивных расстройств сосудистого и нейродегенеративного генеза // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 4 (21). С. 7.
 16. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 11. С. 72–79.



Ожидайте новый номер Opinion Leader ~ Дерматология и косметология

Медицинский журнал — носитель профессиональной позиции и научной информации от Лидеров Мнений медицинского сообщества.

Журнал расскажет докторам о Лидерах Мнений, познакомит практикующих российских врачей с новыми технологиями, научными исследованиями, с полезной в их работе продукцией. Наша цель — сделать журнал настолько стильным, интересным и полезным, чтобы он занял достойное место в профессиональной библиотеке доктора.

В каждом номере, посвященном одному разделу медицины: отраслевые новости и важные события / информация о профессиональных сообществах, кафедрах, клиниках / анонсы и отчеты мероприятий /

интервью с авторитетными представителями отрасли / новости от производителей и дистрибьюторов / научные достижения, новейшие исследования, методы лечения / информация о ФУВах, мастер-классах, иных возможностях профильного образования / юридическая консультация.

Электронную версию журнала можно бесплатно скачать на сайте: www.opinionleaderjournal.com

Уважаемые Лидеры Мнений из Москвы и регионов, если Вам есть о чем поведать коллегам, пишите нам, мы с удовольствием с Вами познакомимся.

Целевое бесплатное распространение среди врачей — узких специалистов.

КОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ II ТИПА

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ



М. Г. Соколова



С. В. Лобзин



А. А. Зуев



О. С. Рощина

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Спинальная мышечная атрофия — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дегенеративными изменениями в альфа-мотонейронах передних рогов спинного мозга, с частотой носительства мутантного гена 1/40–1/50 и частотой встречаемости 1 на 6000–10 000 новорожденных. Заболевание проявляется слабостью проксимальной мускулатуры, парезами, дыхательной недостаточностью и ранней детской смертностью. В статье представлены направления консервативного и хирургического корригирующего лечения спинальной мышечной атрофии

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — клинически и генетически гетерогенная группа нейромышечных заболеваний. Выделяют проксимальные и дистальные спинальные атрофии, самая распространенная группа — проксимальные СМА I–IV типов [1, 2]. Это одно из наиболее часто встречающихся аутосомно-рецессивных заболеваний, в его основе лежит прогрессирующий дегенеративный процесс в альфа-мотонейронах передних рогов спинного мозга, что приводит к возникновению симметричного вялого пареза поперечнополосатых мышц с их перерождением [3, 4]. За последние годы установлено, что генетической основой болезни

является мутация гена, картированного в области длинного плеча хромосомы 5 в сегменте 5q11.2-13.3, который получил название HCA-локуса [5]. В этом локусе локализован «ген жизнеспособности моторного нейрона» (survival motor neuron — SMN) [6]. Установлен характер мутации в виде микроделеции в 7-м и/или 8-м (теломерном) экзонах SMN-гена [7, 8]. Спинальная мышечная атрофия I типа — наиболее тяжело протекающее заболевание, что связано не только с гомозиготной делецией SMN-гена, но и с дефектами «соседнего» NAIP-гена (neuronal apoptosis inhibitor protein, ген белка-ингибитора гибели нейрона) [9]. Так называемый локус СМА представляет собой большой инвертированный повтор разме-

ром 500 тысяч пар нуклеотидов, содержащий 4 гена, мутации в которых могут приводить к развитию СМА: SMN, NAIP, SERF1A{H4F5} и GTF2H2(BTF2p44). Локус 5q13, состоящий из большого числа повторяющихся последовательностей, псевдогенов, ретротранспозонных элементов, — крайне нестабильная область и часто подвергается неравным перестройкам между высокомолекулярными элементами, результатом чего становятся делеции, дупликации и генные конверсии [10]. У 95% больных СМА выявляют делецию экзонов 7 и/или 8 гена SMNt (теломерная копия) в гомозиготном состоянии [11]. Оставшиеся 5% имеют внутригенные точечные мутации как минимум в одном из аллелей. Такие больные

как правило компаунд-гетерозиготы, т. е. имеют одну хромосому 5 с делецией гена SMNt и другую — с точковой мутацией в гене SMNt [3, 6]. Продукт гена SMN — белок, состоящий из 294 аминокислот, с молекулярным весом 38 кДа. Белок экспрессируется как в ядрах, так и в цитоплазме. В ядрах белок SMN локализуется в сфероподобных структурах, называемых темами, ассоциированных с тельцами Кахаля, вовлеченных в метаболизм РНК. Показано, что роль белка SMN связана с двумя важнейшими клеточными процессами, такими как биогенез сплайсомальных малых ядерных рибонуклеопротеинов и сплайсинг пре-мРНК. Кроме того, белок SMN участвует в сплайсинге пре-рРНК и биогенезе малых ядрышковых рибонуклеопротеинов (мя-РНП), в генной экспрессии на уровне транскрипции. Ряд авторов полагает, что СМА является прямым следствием нарушения роли гена SMN в биогенезе мя-РНП и сплайсинге пре-мРНК [12]. Другие авторы полагают, что заболевание ассоциировано с нарушением функции белка SMN, специфичной именно для двигательных нейронов передних рогов спинного мозга [3, 10]. Низкий уровень белка SMN недостаточен для выживания мотонейронов, что отражается на фенотипе больного. При патоморфологическом исследовании мышечных биоптатов у детей первого года жизни с установленным диагнозом СМА обнаруживаются признаки типичной нерогенной атрофии с мозаичным поражением мышечных волокон: атрофированные волокна чередуются с «пучками» сохранных волокон, имеющих правильную структуру. Картина атрофических волокон напоминает волокна эмбрионального типа, которые содержат большие пузырьчатые центрально расположенные ядра. При длительном течении процесса наблюдается медленное

Генетической основой болезни является мутация гена, картированного в области длинного плеча хромосомы 5 в сегменте 5q11.2-13.3, который получил название НСА-локуса

разрастание интерстициальной соединительной, а также жировой ткани с параллельной гиалинизацией мышечных волокон и их некрозом. В периферических нервах выявляются признаки дегенерации осевых цилиндров и очаги демиелинизации [13]. При аутопсии ткани спинного мозга обнаруживается уменьшение количества и признаки дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов с участками глиоза. В зависимости от времени начала и типа клинического течения заболевания СМА подразделяют на 4 типа [1, 2, 4]. Спинальная мышечная атрофия I типа, или болезнь Верднига—Гоффманна, возникает в возрасте до 6 месяцев и характеризуется мышечной слабостью. Заболевание описано A. Werdnig в 1891 году и J. Hoffmann в 1893 году. Клиническая манифестация отмечается в детском возрасте: начало болезни — раннее детство (5–6 мес). Частота амиотрофии В-Г оценивается как 1:13 000 новорожденных, гетерозиготное носительство встречается с частотой 1:80. Большинство детей со СМА I типа погибает в возрасте до двух лет. Спинальная мышечная атрофия II типа имеет более позднее начало в возрасте 6–18 месяцев и менее тяжелое течение. Дети сохраняют способность сидеть самостоятельно. Продолжительность жизни таких пациентов в среднем

составляет 10–14 лет. Начало СМА III типа (юношеская форма), или болезни Кугельберга—Веландер, варьирует в возрасте между 18 мес и первым—вторым десятилетием жизни. Больные со СМА III типа сохраняют способность передвигаться самостоятельно, но могут часто падать или испытывать трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. Нижние конечности при данном типе заболевания поражены сильнее, чем верхние. Также выделяют СМА IV типа. Данное заболевание возникает в третьей декаде жизни и характеризуется скрытым началом и медленно прогрессирующим течением. Дифференциальный диагноз СМА I и II типов у детей проводится с различными вариантами врожденных миопатий, митохондриальными энцефаломиопатиями, врожденными невропатиями, артрогрипозом, атонически-астатической формой детского церебрального паралича. Диагностика в этих случаях базируется не только на клинических критериях, но и на результатах электронейромиографических исследований, ДНК-анализе и изучении мышечных биоптатов. Поскольку в патогенезе спинальных мышечных атрофий до сих пор не определены первичные биохимические продукты пато-

логических генов, принимающих участие в активации механизмов дегенерации альфа-мотонейронов, то это обстоятельство по-прежнему препятствует разработке путей эффективной терапии детей с заболеваниями этой группы. В 2003 году появились данные о влиянии вальпроевой кислоты на РНК мутантного белка у детей с аутосомно-рецессивной формой спинальной мышечной атрофии [6, 14]. Как известно, вследствие мутации происходит исключение 7-го экзона псевдогена SMN2 из продукта транскрипции, что приводит к продукции неполноценного рибосомального белка [3, 6, 17]. По данным мировой литературы [15, 16], вальпроевая кислота воздействует именно на ядерные белки и рибонуклеопротеиды 7-го экзона. Это в конечном итоге приводит к увеличению концентрации нейротрофического белка [18], что оказывает положительное влияние на течение СМА II и III типа. Обследованы 12 больных со спинальной мышечной атрофией I, II и III типа, из них 4 девочки и 8 мальчиков в возрасте от 2 до 15 лет. Из них семейный характер носили 2 случая, остальные 10 случаев имели спорадический характер. Диагноз устанавливался на основе развития вялых парезов, тотального вовлечения скелетной мускулатуры, за исключением мимической мускулатуры и мышц глаз. Двигательный дефект проявлялся с рождения. Генетический дефект был выявлен на длинном плече 5-й хромосомы (в интервале между D5S629 и D5S557). I тип СМА (с началом заболевания в 0–6 мес) наблюдался у 4 больных; II тип — промежуточный (возраст начала болезни от 1–8 мес) — у 6 больных; III тип заболевания — мягкий, благоприятный тип (возраст начала 1–8 мес) — у 2 больных. Типичный клинический симптомокомплекс при СМА I типа формировался до 6-месячного возраста, когда наблю-

дались выраженные двигательные нарушения в виде периферического паралича мышц шеи и скелетной мускулатуры. Очень рано угасали сухожильные и периостальные рефлексы, выявлялась диффузная мышечная гипотония. У 3 больных с СМА I типа до 6 мес от рождения был поставлен диагноз «синдром вялого ребенка». Родители отмечали у детей недостаточную двигательную активность, в ряде случаев избыточную массу тела, характерную пассивную позу ребенка с отведением и наружной ротацией бедер («поза лягушки»). Мышечные атрофии носили выраженный характер, но выявление их было затруднено на первом году жизни вследствие хорошо развитой жировой клетчатки. Начало заболевания характеризовалось поражением нижних конечностей с преобладанием в проксимальных отделах, затем патологический процесс распространялся на мышцы туловища, рук, шеи. Параллельно с мышечной атрофией нарастали и периферические парезы. Дети не могли вставать, переставали брать в руки игрушки, не могли сидеть и держать голову. Определялся характерный мелкий тремор пальцев вытянутых рук. Быстро формировались костные деформа-

ции грудной клетки в виде кифоза. Бульбарные симптомы были представлены атрофией мышц языка с фибриллярными подергиваниями, парезом мягкого неба со снижением глоточного рефлекса и затруднением глотания. Вследствие поражения ядер лицевого нерва развивалась гипомимия. Атрофия и слабость межреберных мышц приводила к недостаточной экскурсии легких и способствовала развитию бронхита, пневмонии и ателектазов легких. Любая интеркуррентная инфекция резко ослабляла организм больного ребенка и ухудшала течение основного заболевания. Координаторных и чувствительных расстройств, а также задержки психического развития у детей со СМА I типа не отмечалось. Вегетативные нарушения выявлялись в виде умеренного дистального гипергидроза. У детей со СМА II и III типа клиническая картина была представлена вялыми параличами рук и ног, с преобладанием процесса в проксимальных отделах, активные движения сохранялись лишь в дистальных отделах рук, мышцах шеи, мимической и дыхательной мускулатуры. Наблюдались генерализованные фибрилляции и фасцикуляции мышц, выраженная диффузная мышечная гипото-

Корригирующее лечение состоит из трех блоков: педагогическо-психологическое сопровождение, медикаментозная терапия и нефармакологическое воздействие

ния. У 85% детей были выражены атрофии межреберных мышц с дыхательной недостаточностью и негрубыми бульбарными расстройствами. Изменения в костно-суставной системе были представлены выраженными контрактурами крупных суставов конечностей и кифосколиозом. Функции тазовых органов сохранены. У 3 больных были выявлены нарушения вегетативной нервной системы: дистальный гипергидроз, красный дермографизм. Нарушений чувствительности и интеллекта не выявлено. Существенную помощь в оценке степени прогрессирования СМА оказывают различные методы клинической ЭМГ и ЭНМГ. В мышцах больных СМА регистрировались множественные потенциалы фибрилляций (ПФ), позитивные острые волны (ПОВ). Степень выраженности ПФ и ПОВ зависят от формы и длительности течения заболевания. Снижение рекрутирования двигательных единиц и увеличение частоты их импульсации указывали на утрату мотонейронов передних рогов спинного мозга. У больных на поздних стадиях СМА сохранившиеся двигательные единицы при максимальном мышечном напряжении работали с частотой импульсации в десятки герц (до 40–50 Гц). Как известно, параллельно с процессом утраты мотонейронов запускаются процессы реиннервации, которые приводят к изменению параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), коллатеральный спрутинг от сохранных аксонов приводит к формированию потенциалов увеличенной длительности и амплитуды, в то время как результатом аксональной регенерации является возникновение низкоамплитудных нестабильных полифазных ПДЕ сниженной длительности. При грубом поражении в мышце отсутствовали нормальные ПДЕ, а регистрировались только потенциалы увеличенной

или сниженной амплитуды и длительности. При стимуляционной электронейромиографии скорости проведения по моторным волокнам нервов определялись в пределах нормы или были слегка снижены вследствие утраты наиболее высокоскоростных аксонов. Снижение амплитуд М-ответов у больных СМА от умеренного до грубого отражало степень снижения количества функционирующих двигательных единиц. Результаты исследования сенсорного проведения — амплитуды ПД нервов и скорости проведения были в пределах нормы. В ГУАЗ Хоспис (детский) в Санкт-Петербурге ведется динамическое наблюдение детей со СМА I, II и III типов, которые обслуживаются как на дому выездной службой, так и получают стационарное лечение. Программа динамического наблюдения включает в себя плановое посещение семьи тяжелобольного ребенка бригадой в составе медицинской сестры и педиатра и/или невролога и стационарное лечение сроком на 21 день, 3–4 раза в год. Стационарное корректирующее лечение состоит из трех блоков: педагогическо-психологическое сопровождение, медикаментозная терапия и нефармакологическое воздействие на организм ребенка. К первому блоку относятся: арт-терапия — метод психотерапии, использующий для лечения и психокоррекции художественные приемы и творчество (рисование, лепка, музыка, игровая арт-терапия). В процессе творчества уменьшается действие механизмов психологической самозащиты, и у ребенка появляется возможность укрепить свои позиции в окружающем мире. Сеансы в сенсорной комнате приводят к релаксации, снимается эмоциональное напряжение ребенка, активизируется сенсорная — афферентная — система, происходит стимулирование психической активности ребенка за счет возникновения

положительных эмоциональных реакций. Ежедневно у детей проходит по 2 занятия арт-терапией (по 45 мин) и 1 сеанс в сенсорной комнате (45 мин). Массаж при СМА существенно отличается от стандартных методик его проведения. Сила воздействия минимальна, акцент на улучшение трофики кожных покровов и сохранных мышц, щадящее растягивание укороченных сухожилий, поглаживание суставов, паравертебральный-точечный гармонизирующий массаж. Длительность сеанса — до 10 мин. Курс № 10 через день. При наличии симптоматики слабости дыхательной мускулатуры выполняется массаж грудной клетки для облегчения дыхательных движений. Дозированная лечебная физкультура с элементами stretch-гимнастики, направленная на поддержание и максимальное сохранение функциональной способности не вовлеченных в патологический процесс мышц. Нагрузка распределяется следующим образом: чередуются (через день) комплексы — занятия ЛФК и процедуры в спа-капсуле по тонизирующей или расслабляющей методике с массажем и занятием в бассейне. Седьмой день каждой недели — отдых от всех процедур. У 40% детей выявлено нарушение биомеханики дыхания по рестриктивному типу с нарушением структуры общей емкости легких. В комплекс лечения пневмопатий включена ингаляция с минеральной водой для активации клеточного метаболизма, уменьшения гипоксии тканей, восстановления слизистой бронхов, нормализации функции внешнего дыхания, улучшения дренажной функции бронхов. Используется следующая схема: 1-й день — 100 мл воды, 5 минут ингаляции, 2–3-й день — 150 мл воды, 9 минут ингаляции, 4-й и последующие дни — 200 мл воды, 14 минут ингаляции. Дети и родители обучаются дыхательной гимнастике, вокалотерапии, в осно-

ве которой лежит произношение звуков во время активного выдоха с акцентом на гласные звуки. В домашних условиях рекомендуется надувание резиновых шаров. Процедуры ФТО включают в себя следующие методики: светолечение, ультразвук, магнитотерапию и проводятся через день. Медикаментозная терапия состоит из двух блоков: во-первых, курсовой прием препаратов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), дозировка которого рассчитывается индивидуально с учетом массы тела ребенка. Всем детям с момента установления диагноза СМА II и III типа был рекомендован прием препаратов ГАМК. Это основывается на проведенной клинической и экспериментальной работе, связанной с изучением процесса реиннервации у больных СМА с использованием органотипической культуры нервной ткани [19, 20, 21]. Было выявлено, что при добавлении в органотипическую культуру нервной ткани гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) происходит рост нейритов и активизируются процессы терминального спрутинга [22, 23]. Во-вторых, используется курсовая терапия лекарственными препаратами, направленная на поддержание оптимальных условий для функционирования нейронов ЦНС (витамины, вазоактивные препараты, антиоксидантные средства). Положительная динамика в виде нарастания силы, увеличения переносимости физических нагрузок, снижения амплитуды, длительности, фазности ПДЕ, спонтанной активности, по данным ЭМГ, выявлялась после 7–9 месяцев приема препарата гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). За 12 месяцев наблюдения была отмечена стабилизация неврологического дефицита. Методом оценки степени выраженности прогрессирования заболевания было ЭНМГ-исследование, по данным которого у 4 детей отрицательной

динамики в виде снижения амплитуд М-ответов при стимуляции исследуемых нервов не было выявлено, у 5 больных отмечалось легко-умеренное снижение амплитуды произвольной активации мышц верхних и нижних конечностей. Нами успешно был использован 20% водный раствор L-карнитина. При стационарном лечении больных применялся L-карнитин в виде инъекций (в/м), а при выписке назначалась жидкая форма препарата (перорально) в течение 2 месяцев. Отдельно необходимо остановиться на корректирующих ортопедических операциях, которые стали проводиться в последнее время для коррекции вторичного грудного поясничного кифосколиоза у детей с диагнозом «спинальная мышечная атрофия II и III типа». Вследствие прогрессирующего дегенеративного процесса в альфамотонейронах спинного мозга, на шейно-грудном уровне нарастает атрофия в мышцах туловища, что приводит к формированию патологического искривления позвоночного столба. Выраженный кифосколиоз становится причиной изменения нормального биомеханизма дыхательного акта, снижения экскурсии легких на 25–30% от физиологической нормы, возникновения болевого корешкового синдрома у ребенка, утяжеляет состояние больного и затрудняет уход за ним. Под нашим наблюдением находились 3 детей с диагнозом СМА II и III типа в возрасте 10–12 лет, которым была проведена коррекция вторичного грудного поясничного кифосколиоза с помощью универсальной спинальной системы и системы Люке (USS/Luque), спондилодез TII-LV, трансплантация костной ткани. Использовалась компьютерная ортопедическая хирургия CAOS. Операция проводилась в Финляндии в отделении спинальной и детской ортопедии. У больного В. 10 лет на предопе-



Рис. 1
Больной В. 10 лет с диагнозом спинальная мышечная атрофия II типа, томография грудного поясничного отдела позвоночника после проведения ортопедической операции с целью коррекции выраженного вторичного кифосколиоза

рационной томографии грудного поясничного кифоз составлял 102°, а левосторонний грудопоясничный сколиоз — 28°. Операция больному была выполнена 8.01.2013 г. Пациент прибавил 20 см в росте в сидячем положении, послеоперационная томография показала величину грудного кифоза 32° и грудного лордоза — 11°, сколиоз составил 25° (рис. 1). По данным спирографии, объем активного вдоха увеличился на 23,7% от исходных данных. Детям с установленным диагнозом СМА I типа рекомендовано курсовое ежедневное поддержание дыхательной функции легких с применением портативных устройств искусственной вентиляции легких. Атрофии межреберных мышц с дыхательной недостаточностью ведут к затруднению отхождения мокроты, что обуславливает потребность применения аппаратного очищения дыхательных путей (откашливателей или инсуффляторов-перкуSSIONЕРОВ). На начальной стадии заболевания рекомендовано использовать неинвазивную вентиляцию, ребенку

подается комнатный воздух под давлением через маску или мундштук. Для детей с тяжелым поражением дыхательной мускулатуры рекомендуется искусственная вентиляция легких через трахеостому смесью, обогащенной кислородом.

ВЫВОДЫ

Проблема поиска эффективной патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии остается актуальной. Замедление деструктивного процесса в альфа-мотонейронах спинного мозга, по данным ЭНМГ, на фоне рекомендуемой терапии дает надежду врачам, родителям и больным детям на дальнейшую борьбу с этими заболеваниями. Всем больным со спинальной мышечной атрофией рекомендован прием препаратов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Плановые неврологические осмотры с исследованием крови (клинический и биохимический анализ), включающим подсчет числа тромбоцитов, а также исследование активности аминотрансфераз, глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, амилазы, и оценка сатурации O_2 с использованием оксипульсометрии — 1 раз в 6 мес; проводить ЭНМГ-обследование, оценивать состояние дыхательной функции посредством спирометрии в динамике 1 раз в год. Динамическое наблюдение и лечение детей со спинальной мышечной атрофией позволяет проводить вторичную профилактику развития сопутствующих заболеваний, повышает функциональные возможности организма больного ребенка, способствует компенсации нарушенных функций.

Литература

1. Russman B.S. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease Heterogeneity // Journal of child neurology. 2007. Vol. 22 (8). P. 946–951.
2. Thomas O. Crawford. Spinal Muscular Atrophies. Neuromuscular Disorders of

- Infancy, Childhood and Adolescence. A Clinician's Approach by H. Royden Jones, Jr., Darryl C. De Vivo and Basil T. Darras. 2003. Chpt. 8. P. 145–166.
3. Ogino S. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and Diagnostics / Wilson R.B. // Expert Rev. Mol. Diagn. 2004. Jan. Vol. 4. P. 15–29.
4. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы / Н.Н. Яхно [и др.]. М.: Медицина, 2001. Т. 1. 743 с.
5. Courseaux A. Segmental duplications in euchromatic regions of human chromosome 5: A source of evolutionary instability and transcriptional innovation / Richard F., Grosgeorge J., Ortola C., Viale A. // Genome Res. 2003. Vol. 13. P. 369–381.
6. Hahnen E. Hybrid Survival Motor Neuron Genes in Patients with Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy: New Insights into molecular Mechanisms Responsible for the Disease / Schonling J., Rudnik-Schonebom S., Zerres K., Wirth B. // Am. J. Hum. Genet. 1996. Vol. 59. P. 1057–1065.
7. Burghes A.H. When is a deletion not a deletion? When it is converted // Am. J. Hum. Genet. 1997. Jul. Vol. 61 (1). P. 9–15.
8. Mailman, M.D. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2 / Heinz J.W., Papp A.C., Snyder P.J., Sedra M.S., Wirth B., Burghes A.H., Prior T.W. // Genet. Med. 2002. Vol. 4. P. 20–25.
9. Roy N. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP), a novel protein with homology to baculoviral inhibitors of apoptosis is partially deleted in individuals with type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA) // Cell. 1995. Vol. 80. P. 167–178.
10. Sumner C.J. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy // J. Child Neurol. 2007. Vol. 22. P. 979.
11. Jedrzejowska M. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease / Milewski M., Zimowski J., Borkowska J., Kostera-Pruszczyk A., Sielska D., Jurek M., Hausmanowa-Petrusewicz I. // Acta Biochimica Polonica. 2009. Vol. 56, № 1. P. 103–108.
12. Burglen L. The gene encoding p44, a subunit of the transcription factor TFIIH, is involved in large-scale deletions associated with Werdnig–Hoffmann disease / Seroz T., Miniou P., Lefebvre S., Burlet P., Munnich A. // Am. J. Hum. Genet. 1997. Jan. Vol. 60 (1). P. 72–79.
13. Lorson C.L. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy / Hahnen E., Androphy E.J., Wirth B. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 6307–6311.
14. Feldkötter M. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-Time Light Cyclor PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy / Schwarzer V., Wirth R.,

- Wienker T.F., Wirth B. // Am. J. Hum. Genet. 2002. Vol. 70. P. 358–368.
15. Brichta L. Pilot study of in vivo effects of valproic acid on SMN gene expression in SMA carriers / Hang K., Sun Y., Stier S., Klockgether T., Wirth B. // European Congress of Human Genetics Conference. 2004 June 12. 15. P. 65.
16. Brichta L. Valproic acid increases SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy / Hofmann Y., Nahuen E. et al. // Human Molecular Genetics. 2003. Vol. 12. P. 2481–2489.
17. Горбунова В.Н. Молекулярная неврология / Савельева Е.А., Красильников В.В. СПб.: Интермедика, 2000. 318 с.
18. Sumner C.Y. Valproic acid increases SMN levels in spinal muscular atrophy patient cells / Huyuh T.N., Markowitz J.A. et al. // Annals of Neurology. 2003. Vol. 54. № 5. P. 647–654.
19. Соколова М.Г. Роль ростовых полипептидных соединений в механизме пластичности ЦНС у больных наследственной патологией периферического двигательного нейрона / М.Г. Соколова, С.В. Лобзин, Е.В. Лопатина и др. // Биомед. химия. 2017. Т. 63. Вып. 5. С. 453–456. DOI: 10.18097/PBMC20176305453
20. Соколова М.Г. Поиск новых подходов лечения больных спинальной мышечной атрофией 2 типа в клинико-экспериментальном исследовании / М.Г. Соколова, С.В. Лобзин, В.А. Пеннийнен, М.В. Резванцев // Неврология (Неврология Сибири). Новосибирск: Новосиб. гос. мед. ун-т, 2016. № 1. С. 30–37.
21. Соколова М.Г. Обоснование лечения спинальной мышечной атрофии 2-го типа с позиции изучения патогенетических молекулярно-клеточных механизмов в органотипической культуре ткани (клинико-экспериментальное исследование) / М.Г. Соколова, В.А. Пеннийнен // Нервно-мышеч. болезни. 2016. Т. 6. № 3. С. 59–60.
22. Соколова М.Г. Оценка реиннервационного процесса у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа: комплексное клинико-экспериментальное исследование / М.Г. Соколова, В.А. Пеннийнен, М.В. Резванцев, С.В. Лобзин, Н.Ю. Александров // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. 2014. Т. 6. № 4. С. 45–51.
23. Соколова М.Г. Орфанные наследственные нервно-мышечные болезни: принципы дифференцированной терапии / Дисс. на соиск. ст. докт. мед. наук. СПб., 2018. 285 с.



ИНСУФЛЯТОР-АСПИРАТОР МЕХАНИЧЕСКИЙ

(ОТКАШЛИВАТЕЛЬ) COMFORT COUGH PLUS



Откашливатель **Comfort Cough Plus** — современное инновационное устройство, моделирующее естественный кашель для очищения дыхательных путей от мокроты. Откашливатель используется пациентами с отсутствующим или ослабленным кашлевым рефлексом. Потребность в откашливателе обусловлена заболеваниями, поражающими бронхи (ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь), мышцы и нервную систему (БАС, СМА, паралич) или повышающими вязкость мокроты (муковисцидоз).

Comfort Cough Plus успешно очищает дыхательные пути при любом из вышеперечисленных заболеваний и ряде других, благодаря нескольким режимам работы, созданным для учета особенностей каждого пациента.

Откашливатель имеет ручной, автоматический и перкуссионный режим работы. **Ручной режим** предусматривает самостоятельное переключение между вдохом и выдохом посредством тумблера. **Автоматический режим** позволяет настроить длину вдоха, выдоха и паузы между ними.

Перкуссионный режим (IPV) позволяет подавать «вибрирующий» воздушный поток в легкие через лицевую маску или в специализированный виброжилет или вибропояс. Также в перкуссионном режиме можно осуществлять медикаментозную ингаляцию при помощи подключаемой камеры ингалятора.



ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Компактный и эргономичный;
- Автоматический, ручной и перкуссионный режимы работы;
- Возможность использовать с виброжилетом или вибропоясом, мундштуком или лицевой маской;
- Интра/экстрапульмональная перкуссия;
- Можно подключать к интубационной и трахеостомической трубке;
- Для лечения пациентов в возрасте от 6 месяцев;
- Может использоваться в стационаре и на дому.

Производитель: Seoil Pacific Corporation (Корея)

Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ № РЗН 2020/10232 от 14.05.2020



📍 Санкт-Петербург, Перекупной пер., д.18, оф.8
☎ +7 (812) 577 11 01
📞 +7 (929) 112 20 25

🌐 www.tavamed.ru
✉ tvm@tavamed.ru



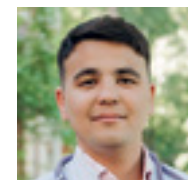
📍 Москва, ул. 3-я Парковая, д. 29А
☎ 8 800 775 50 58
☎ +7 (495) 445 20 51

🌐 www.mfhc.ru
✉ info@mfhc.ru

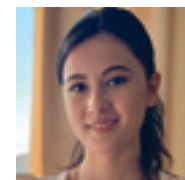
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ В РАМКАХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ У ПОЖИЛЫХ



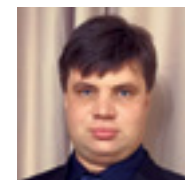
В. И. Головкин



М. А. Маметвелиев



Ф. Я. Кузыева



Д. А. Гулак

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: пожилые больные, ишемический инсульт, шкальная оценка состояния больных, компьютерная томография, лечение, этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), 75-дневный мониторинг

Для пожилых людей с неврологической точки зрения характерны прежде всего сосудистые заболевания атеросклеротического и гипертензивного происхождения. В свою очередь как при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), так и при хронических нарушениях мозгового кровообращения (ХНМК) развивается тканевая гипоксия, вызывающая эмоционально-волевые, когнитивные и двигательные нарушения. В отечественной медицине при ишемических инсультах у пожилых уже более 20 лет применяется препарат Мексидол. Цель данного исследования: определить эффективность и безопасность препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) в рамках последовательной длительной инфузионно-пероральной терапии при ишемических инсультах у пожилых.

Центральная нервная система (ЦНС) потребляет 50% вдыхаемого кислорода с тратой на нейроны 350–450 мкл O_2 /г в 1 мин, что даже по сравнению с постоянно работающим сердцем больше в 5 раз [1], поэтому внимание биологов и медиков сосредотачивается на митохондриях, где и происходят реакции окисления с образованием жизненно необходимой энергии фосфатов. При этом следует помнить о пластичности мозга, в том числе и в пожилом возрасте, с развитием коллатералей и при шунтировании цикла Кребса посредством аминобутиратного шунта Робертса, мобилизующего эндогенный запас сукцината и позволяющего компенсировать недостаточность анаэробного дыхания при гипоксии. В отечественной медицине уже более 20 лет применяется препарат Мексидол — этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающий мультимодальным механизмом действия. Мексидол подавляет развитие глутамат-индуцируемой нейротоксичности, аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы. Эти эффекты лежат в основе его антиоксидантного и антигипоксанта действия [2]. Эффективность и безопасность Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ише-

мического инсульта была доказана в результате рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования. Восстановление по шкале Рэнкина до 0–2 баллов: 96,7% в опытной группе и 84,1% в группе плацебо ($p=0,039$) соответственно [3]. В настоящее время активно внедряется в клиническую практику новая удобная дозировка Мексидола — 250 мг в одной таблетке (Мексидол форте 250), что значительно упрощает режим фармакотерапии у пациентов после инсульта (одна таблетка вместо двух). Необходимость оценки эффективности и безопасности препарата Мексидол форте 250 и послужила поводом для данного исследования. Цель исследования — изучение эффективности и безопасности последовательной терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидол, Мексидол форте 250), используемым курсом внутривенно капельно в дозе 500 мг/сут в течение 14 дней с последующим пероральным приемом 750 мг/сут (по 250 мг 3 раз/сут) в течение 60 дней у больных хронической ишемической болезнью мозга, перенесших ОНМК в форме ишемического инсульта среднетяжелого течения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Санкт-Петербургского клинического госпиталя ветеранов обследовано 23 человека (7 мужчин и 16 женщин) в возрасте $63\pm 7,5$ лет, поступивших в реанимационное отделение по скорой помощи с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В обследование входили: общеврачебный и неврологический осмотр, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) экстракраниальных артерий, общие и биохимические анализы крови,

Необходимость оценки эффективности и безопасности препарата Мексидол форте 250 послужила поводом для данного исследования

консультация кардиолога, логопеда, ангиохирурга. Дизайн исследования предполагал 3 визита. Первое обследование проводилось в реанимационном отделении и включало в себя изучение неврологического статуса и оценку результатов параклинических методов диагностики. Второе обследование пациентов проводилось в сосудистом отделении после курса внутривенных капельных вливаний Мексидола (14 дней по 500 мг/сут) и включало в себя кроме неврологического осмотра шкальную оценку состояния больных. Применялись следующие шкалы: оценка двигательной активности у пожилых (шкала Тиннетти) — Functional mobility assessment in elderly patients (M. Tinnetti, 1986); субъективная оценка астении (шкала MFI-20 по E. M. Smets et al, 1994); оценка общего клинического впечатления (шкала CGI по W. Guy, 1976); шкала депрессии Аарона Бека — Beck depression inventory (BDI по N. Sahin et al., 2003; A.T. Beck, 1961); краткая шкала оценки психического статуса — Mini Mental Score Examination (MMSE). Третье обследование проводилось амбулаторно через 60 дней перорального приема Мексидола форте 250 (750 мг/сут — по 1 таб 3 раза) с использованием оценки по шкалам, применявшимся на 2-м визите.

Критерии включения: возраст больных не старше 75 лет, наличие

артериальной гипертензии и дисциркуляторной энцефалопатии при стабильном состоянии более месяца до скрининга, отсутствие в предшествующей лекарственной терапии использования этилметилгидроксипиридина сукцината. Критерии исключения: перенесенные инфаркт миокарда или церебральный инсульт за 6 мес. до настоящего события, наличие сахарного диабета, диагностированной деменции, выраженной почечной или печеночной недостаточности, онкологических заболеваний, алкоголизма и других заболеваний, которые могли бы препятствовать участию пациента в исследовании или повлиять на результаты тестов. Пациенты не принимали нейрорегенерационных и антиоксидантных препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование. Для сравнения использовали ранее полученные данные 12 больных в возрасте 63 ± 7 лет с ишемическим инсультом среднетяжелого течения, случившимся на фоне хронической ишемии мозга, церебрального атеросклероза и гипертонической болезни. Все больные получали базовую терапию с использованием поляризующего раствора, клексана, эглонила и других антигипертензивных, гиполипидемических и антитромботических препаратов. Формирование основной и срав-

нительной группы проводилось согласно синопсису исследования и критериям включения и исключения пациентов. Безопасность лечения оценивали по данным физикального осмотра; клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, анализа мочи, ЭКГ, повторных МСКТ и по появлению нежелательных явлений (НЯ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство пациентов (15 из 23 — 65,2%) относилось к среднетяжелому течению ишемического атеротромботического полушарного церебрального инсульта с выраженными расстройствами по шкале общего клинического впечатления (CGI). 8 пациентов перенесли малый ишемический инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне. Неврологический статус заключался в гемипаретической симптоматике (легкий парез, гиперрефлексия, дизартрия, парестезии, элементы позы Вернике—Мана и циркумдуцирующей ходьбы), двусторонней микроочаговой симптоматике (положительный симптом Якобсона—Ласка с обеих рук, мелкоразмашистый горизонтальный нистагм при крайних отведениях глаз в обе стороны, слабость конвергенции, парез взора вверх, иногда ахейрокинез или «паркинсонизм нижней половины тела»). Жалобы ограничивались слабостью в руке и ноге, общей утомляемостью, головными болями, головокружением и падениями в анамнезе. При дополнительных методах инструментального и лабораторного обследования выявлялись высокий коэффициент атерогенности, повышенный уровень фибриногена, стрессорная гипергликемия, у некоторых больных — признаки асимптомных фокальных ишемий по данным МСКТ и постинфарктного кардиосклероза неизвестной давности. В анамнезе у больных фигурировала плохо

леченная гипертоническая болезнь с гипертензивными (АД 180–200/90 мм рт. ст.) плеторическими кризами, хроническая ишемическая болезнь сердца. При инсультах в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) двигательные расстройства заключались в вестибуло-атактическом синдроме, выраженном вертиго характера с тошнотой, снижении плоточного рефлекса с дисфагией, в симптоме «падающей капли», позиционном головокружении. Более легкое ОНМК в виде острой фокальной ишемии и малого инсульта отражалось в неврологическом статусе в форме брахиоцефальных гемипарезов, ограниченных парестезий, парезе кисти, флексорной позы кисти, астеноневротических жалобах. Шкальная оценка состояния больных заключалась в следующем: субъективная шкала оценки астении (MFI-20) выявляла быструю физическую утомляемость и общую слабость при незначительном уменьшении повседневной активности и мотивации ($52\text{--}67:48,09\pm 13,5$ баллов); шкала депрессии (BDI) указывала на тревожно-сниженное настроение в связи с утратой работоспособности ($6\text{--}13:12,3\pm 2,0$ баллов), т. е. когнитивно-эффекторная (3 случая из 9) и соматизированная (6 случаев из 9) субдепрессия; шкала двигательной активности у пожилых (Тиннетти) не всегда соответствовала неврологическому статусу и состоянию пациентов (24–36 баллов), как в сторону занижения, так и в сторону завышения реальных возможностей движений ($23,18\pm 3,5$ баллов, что в среднем соответствовало понятию «умеренные двигательные нарушения»); при исследовании психического состояния по шкале MMSE в большинстве случаев (у 77% обследованных) диагностировалось преддементное

состояние ($24\text{--}26:25,6\pm 3,0$ баллов), т. е. умеренные когнитивные нарушения (УКН). При третьем визите практически все (22 из 23 — 95,6%) больные основной группы отмечали улучшение самочувствия и двигательных возможностей. По данным шкалы CGI и в интервью 10 человек заявили, что чувствуют себя здоровыми, еще 4 человека сказали, что чувствуют себя отдохнувшими (оценка по шкале MFI-20). Эти же 14 человек отметили нормализацию артериального давления (АД). Нежелательных явлений (НЯ) или каких-либо признаков побочных эффектов отмечено не было. Признаки психосоматической астении и невротического состояния уменьшились по шкале MFI-20 с $48,09\pm 13,5$ до $39,15\pm 14,5$ баллов и по шкале BDI с $12,3\pm 2,0$ до $4,95\pm 2,0$ баллов. Пациенты вышли за рамки понятия «субдепрессия» в основном за счет снятия идей самообвинения. Некоторая тревожность сохранялась у 8 из 14 женщин и у 3 из 8 мужчин, при этом все трое мужчин имели дополнительное отягощение: психопатические черты личности (1 сл.), еще сохранявшиеся дизартрия и гемипарез (1 сл.), диабетическая энцефалопатия и метаболический синдром (1 сл.). Важно отметить, что двигательные возможности увеличились по критериям общего клинического впечатления CGI очень значительно (1 балл) у 45% пациентов и значительно (2 балла) у 50% и, в целом, по шкале Тиннетти балл повысился с $23,18\pm 3,5$ до $38,3\pm 1,5$. Синдром двигательного дефицита редуцировался уже после инъекционного курса Мексидола до $29,1\pm 8,0$ баллов и продолжил уменьшаться после перорального курса. Что касается когнитивных функций, то УКН сохранялись только у 27,3% больных против 77% до лечения Мексидолом, при этом общий балл по шкале MMSE практиче-

Таблица 1

Динамика состояния пожилых больных, перенесших ишемический инсульт и получавших последовательную внутривенную и пероральную терапию оптимальными дозами Мексидола и Мексидола форте 250

	«астения»	«депрессия»	«деменция»	«моторика»
До лечения	48,09±13,5	12,3±2,0	25,6±3,0	23,18±3,5
После лечения	39,15±14,5	4,95±2,0	27,3±2,0	38,3±1,5
	t=3,47; p<0,005	t=1,03; p<0,01	t=1,8; p<0,01	t=5,6; p<0,005

Примечание: условные названия состояния больных соответствуют показателям шкал MFI-20, BDI, MMSE, M. Tinnetti

ски вышел за пределы параметров «преддементные когнитивные нарушения» и составил 27,3±2,0. Тест «написание фразы» демонстрировал расширение словарного запаса и интересов обследуемых против бедности фраз и сужения интересов на своих болезненных ощущениях, зарегистрированных до лечения: например, «У меня болит голова» и «В Днепре водится крупная рыба: сомы, жерехи, судаки». В ранее проведенных нами исследованиях [4] по динамике нарастающей постинсультной деменции наблюдалась противоположная картина: от «Как хороши, как свежи были розы» до «Я лечусь от инсульта». В тоже время 4 из 6 больных с УКН так и не смогли срисовать фигуру из пятиугольников, что указывает на сохраняющиеся последствия ишемии стыка лобных и теменных областей, характерной для топики поражения бассейна левой средней мозговой артерии (ЛСМА). Динамика состояния больных на фоне последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол форте 250, согласно дизайну исследования, в баллах предъявляемых шкал приведена в таблице 1. В качестве примера эффективности последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол форте 250 приводим клинический случай положительного исхода тяжелого ишемического инсульта,

развившегося у больного с хронической ишемией мозга и кардиocereбральным синдромом на фоне атеросклероза и гипертонической болезни (пациент включен в исследование на третьи сутки пребывания в стационаре).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В., 63 года, сварщик, вечером дома после работы внезапно почувствовал сильную головную боль, онемение правой руки. В салоне скорой помощи зафиксировано АД 160/90 мм рт. ст. В реанимационном отделении госпиталя обнаружена правосторонняя гемиплегия, моторная и сенсорная афазия. На МСКТ выявлен инфаркт мозга в бассейне ЛСМА с диаметром очага некроза 3х5 см и старые кисты левой лобной доли неизвестной давности. На ЭКГ — постинфарктный кардиосклероз, рубцовые изменения в высоких зонах боковых стенок сердца. Диагностирован ишемический инсульт с выраженным синдромом «гемиплегия-афазия», тяжелое течение. Через три дня в сосудистом отделении госпиталя больного удастся посадить в постели в подушках и произвести подробный неврологический осмотр. Речевому контакту мало доступен, дисфония, моторная и сенсорная афазия, весь спектр симптомов орального автоматизма, сглаженность правой носо-

губной складки, правосторонняя гемиплегия, больше выраженная в руке, правосторонняя гемигипестезия по полушарному типу, гипретонус в правой руке и ноге по типу «складного ножа», положительные пирамидные симптомы Гофмана, Вартенберга на правой руке, симптом Бабинского на правой стопе, брюшные рефлексы не вызываются с обеих сторон. Через две недели курса внутривенных капельных вливаний Мексидола в дозе 500 мг/сут. произведено повторное исследование неврологического статуса и с помощью жены выполнена шкальная оценка состояния больного. В. стал понимать обращенную к нему речь, выполнять отдельные команды, с поддержкой смог встать у постели, демонстрируя при этом выраженную позу Вернике–Мана, с грубой дизартикуляцией называет свое имя, пишет по заданию отдельные крупные кривые буквы и цифры, считать не может. Шкала CGI — тяжелое расстройство (6 баллов) со значительным улучшением (2 балла) за последние 2 недели. Шкала Тиннетти — 6 баллов. Шкала MMSE — 18 баллов. Шкала MFI-20 — 80 баллов: при адекватной оценке своего состояния отмечает физическую утомляемость, невозможность работать и строить планы на будущее. Шкала Бека — 20 баллов, выявляет не-

Если рассматривать Мексидол как таргетный митохондриальный нейроцитопротектор, то конечным итогом включения энергетического метаболизма, снятия депрессии синтеза аденозинтрифосфата при анаэробном окислении глюкозы будет являться восстановление механизма ауторегуляции мозгового кровообращения. В результате достижения этого решаются несколько клинических задач

вротическую депрессию в связи с трудностями при самообслуживании. При визите через 2 месяца перорального приема Мексидола форте 250 в суточной дозе 750 мг обнаружен значительный регресс неврологической симптоматики: самостоятельно ходит с элементами циркумдуцирующего движения в ноге и легкой мягкой сгибательной контрактуры в руке, от гемиплегии остался только парез правой кисти, афатические расстройства регрессировали, сохранилась легкая дизартрия, позволяющая понимать произносимые больным слова и фразы. Шкала CGI — выраженное двигательное расстройство с очень значительным улучшением.

Шкала Тиннетти — 21 балл. Шкала MMSE — 24 балла. Шкала MFI-20 — 57 баллов: улучшение концентрации внимания на выполнении реабилитационных упражнений. Шкала Бека — 10 баллов, выявляет легкий депрессивный фон настроения в связи с невозможностью работать по специальности. Таким образом, случай демонстрирует положительную динамику состояния тяжелого сосудистого больного от постельного с невозможностью говорить и двигаться до самостоятельного обслуживания и мобилизации реабилитационного потенциала. Что касается группы сравнения, то улучшение двигательной активности тоже наблюдалось в эти же сроки с достоверным результатом

(t=3,3; p<0,01), но значительное улучшение зарегистрировано только в 30% случаев, против 50% в группе с использованием Мексидола. Кроме того, не было сообщений о нормализации АД, возможности выйти на работу, сохранялись жалобы на общую вялость, раздражительность по вечерам и забывчивость на имена существительные. При применении исследуемого препарата не зафиксировано нежелательных явлений: летального исхода, необходимости перевода в реанимационное отделение, повторной госпитализации по данному заболеванию в течение срока наблюдения, а также лекарственных взаимодействий Мексидола (парентеральный и пероральный прием) с другими препаратами (антигипертензивные, антитромботические, гиполипидемические), входившими в состав базисной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Если рассматривать Мексидол как таргетный митохондриальный нейроцитопротектор, то конечным итогом включения энергетического метаболизма, снятия депрессии синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) при анаэробном окислении глюкозы будет являться восстановление механизма ауторегуляции мозгового кровообращения. В результате достижения этого решаются несколько клинических задач. Происходит восстановление когнитивного резерва (по данным динамики баллов и структуры ответов по шкале MMSE), возможно, за счет усиления синтеза эндотелиального ростового фактора — сосудистого фактора микроциркуляции. Достигается стабилизация АД на «нормально повышенном» у пациентов с плохо корригируемой артериальной гипертензией (гипертензивная энцефалопатия) и частыми плеторическими кризами до этого.

Происходит хронобиологическая стабилизация циркадных ритмов сон-бодрствование в случаях соматизированной субдепрессии, выявляемой при динамическом использовании шкалы BDI. Улучшение сна, как теперь известно [5], влияет и на редукцию проявлений умеренных когнитивных нарушений (УКН), и на замедление наступления сосудистой деменции посредством элиминации во время сна 60% накопленного во время бодрствования старых людей амилоидного белка.

Уменьшение субъективных проявлений физиогенной астении, повышение повседневной активности и мотивации для выполнения реабилитационных упражнений по данным шкалы MFI-20 происходит, по-видимому, вследствие сукцинатной компенсации синтеза АТФ с 2 молекул при анаэробном окислении и недостаточности каскада дыхательных ферментов до 38 молекул энергии выздоровления, получаемых обычно при аэробном окислении.

Существенная редукция двигательного дефицита, в том числе и трудно поддающегося лечению вестибуло-атактического синдрома, наиболее важного фактора десоциализации сосудистых больных, через 2–2,5 месяца применения Мексидола после ОНМК, выявленная нами по данным неврологических осмотров с использованием шкалы Тиннетти по сравнению с состоянием больных, не получавших последовательное внутривенное и пероральное назначение Мексидола, подтверждает выдвижение препарата в жизненно необходимую группу лекарств.

Мультимодальность действия препаратов Мексидол и Мексидол форте 250 можно объяснить участием ЭМГПС не только в цикле Кребса, но и в аминокислотном цикле, когда глутаминовая кислота превращается в гамма-аминомасля-

ную кислоту, которая окисляется в головном мозге бескислородным путем с выделением большого количества энергии, и этот процесс нормализует содержание таких транмиттеров как гистамин и серотонин в мозге, повышает церебральную микроциркуляцию, что в целом является центральным антиноцицептивным механизмом выздоровления [6, 7]. Также важное значение во вторичной профилактике сосудистых катастроф будет иметь положительная динамика липидного профиля на фоне оптимальных доз Мексидола: снижение уровня общего холестерина на 9,7% от исходного уровня и индекса атерогенности на 6,5% [8].

ВЫВОДЫ

Последовательная длительная терапия референтными (оригинальными) препаратами Мексидол и Мексидол форте 250 в оптимальных суточных дозах (по 500 мг/сут в/в капельно в течение 14 дней — фаза насыщения, с последующим переходом на таблетки Мексидол форте 250 по 250 мг 3 р/сут в течение 2 месяцев — фаза максимизации терапевтического эффекта) может успешно и безопасно применяться у пожилых больных при лечении ишемических инсультов легкого и среднетяжелого течения.

Литература

1. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2019. Т. 119. № 9. С. 39–45. Doi.org/10.17116/jnevro201911909139
2. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2012. Т. 112. № 2. С. 35–39.
3. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной

- терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2017. Т. 3. № 2. С. 55–65. DOI: 10.17116/jnevro20171173255-65
4. Головкин В.И., Жулев Н.М., Привалова М.А. Трехлетняя выживаемость больных пожилого и старческого возраста, перенесших ишемический инсульт // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2011. 1(3). С. 54–58.
 5. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // Science. 2013. 342(6156). Р. 373–377.
 6. Буланов Ю.Б. Продление жизни стало реальным. Тверь: 2006. 123 с. ISBN: 5-87049-331-5
 7. Головкин В.И., Светликов А.В., Шаповалов А.С. и др. Эффективность Мексидола при каротидной эндартерэктомии у больных стенозирующим церебральным атеросклерозом // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2016. № 1. С. 51–55. doi: 10.17116/jnevro20161161151-55
 8. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2012. Т. 112. № 12. 86–90.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

УНИКАЛЬНАЯ ДВОЙНАЯ ДОЗИРОВКА ДЛЯ ИЗЯЩНЫХ РЕШЕНИЙ¹

Референтный (оригинальный) препарат²

Противоишемическое действие, антигипоксанта́нный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты^{3, 4, 5, 7, 8}

Для полного раскрытия терапевтического потенциала рекомендована последовательная терапия – 14 дней инъекции, с переходом на таблетированную форму в течение 2-х месяцев^{6, 7, 8, 9}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (Р-РУ) от 03.06.2020 Инструкция по медицинскому применению препаратов с группировочным наименованием: этилметилгидроксипиридина сукцинат в лекарственной форме для приема per os. Источники информации: Государственный реестр лекарственных средств, www.grls.rostminzdrav.ru, на 13.07.2020 г. 2. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 г; письмо №8795 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 30.05.2018 г., письмо №7375 ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения РФ от 08.05.2018 г. 3. Погорелый В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, №5, стр. 15-17. 4. Нечипуренко Н.И., Василевская Н.А. с соавт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, Приложение 1. 5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; 12: с. 86-90. 6. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии, 2017; 3 (2):55-64. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл Р N002161/01 от 14.03.2008 г. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (Р-РУ) от 03.06.2020 г. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019, т. 119, № 9, с. 39-45. 10. Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 11. Премия Молекула жизни* за достижения в области фармацевтики в номинации Препарат года, 2016 г. Учредитель премии: Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ).

Мексидол® ФОРТЕ 250 таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг - РУ № ЛП-004831 от 26.04.2018 г., ЛП-Н (000066) - (Р-РУ) от 03.06.2020

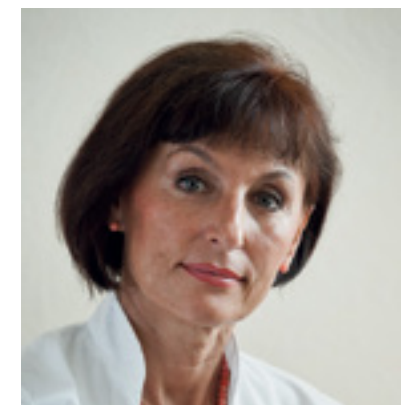
Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг - РУ № ЛСР-002063/07 от 09.08.2007 г.

Мексидол® раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - РУ № Р N002161/01 от 14.03.2008 г.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. ООО «Векторфарм», 109544, Москва, Бульвар Энтузиастов дом 2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

СОВРЕМЕННАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения доказанная эффективность междисциплинарного подхода в ведении больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В связи с этим перед исследователями стоит задача определить те методы и лекарственные препараты, которые обладают мультимодальным действием, повышающим возможности нейропластичности



**Бельская
Галина
Николаевна**

д. м. н., профессор,
заслуженный врач РФ,
заведующая клинко-
диагностическим
центром ФГБНУ
Научный центр
неврологии, Москва

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), в том числе ишемический инсульт (ИИ) и хроническая ишемия мозга (ХИМ), являются наиболее распространенными причинами летальности и инвалидизации населения [1]. Несмотря на достижения последних лет в развитии ангионеврологии, остается насущной проблема снижения уровня заболеваемости, смертности и инвалидизации во всем мире и в нашей стране. В связи с этим поиски более совершенных подходов в оказании квалифицированной помощи больным с ЦВЗ, бесспорно, актуальны [2, 3].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения доказанность эффективности междисциплинарного подхода в ведении больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) на всех этапах оказания помощи: догоспитальном, стационарном, реабилитационном, амбулаторно-

поликлиническом [2]. Это ставит перед исследователями задачи, во-первых, выявить динамику общемозговой и очаговой неврологической симптоматики под влиянием комплекса лечебных мероприятий, оценивая их эффективность, во-вторых, определить те методы и лекарственные препараты, которые обладают мультимодальным действием, повышающим возможности нейропластичности [1, 4].

В свете изложенного представляет интерес оригинальный российский лекарственный препарат Целлекс, полученный из мозговой ткани эмбрионов свиней. Он обладает первичным и вторичным нейропротективным, нейрорепаративным действием, что было убедительно доказано серией тщательно проведенных экспериментов на лабораторных животных [6–8]. Полученные результаты, свидетельствующие об эффективности и безопасности препарата, послужили основанием для продолжения изучения

действия Целлекса в клинических условиях, для чего был предпринят ряд клинических исследований. Эффективность препарата была оценена в остром периоде инсульта в рандомизированных исследованиях, проводимых во многих клиниках России [9–16]. Было убедительно показано, что включение Целлекса в терапию больных в остром периоде ОНМК в виде 10-дневного курса лечения (в дозах: по 0,1 мг, 1 раз в сутки п/к) достоверно приводит к более быстрому и ощутимому регрессу двигательных, чувствительных, речевых расстройств, благоприятно влияет на восстановление когнитивных функций. При этом отмечен, что особенно важно, наиболее яркий терапевтический эффект препарата у больных с тяжелым течением инсульта. Бесспорным доказательством, свидетельствующим в пользу эффективности и безопасности препарата, являются результаты, полученные в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного мультицен-

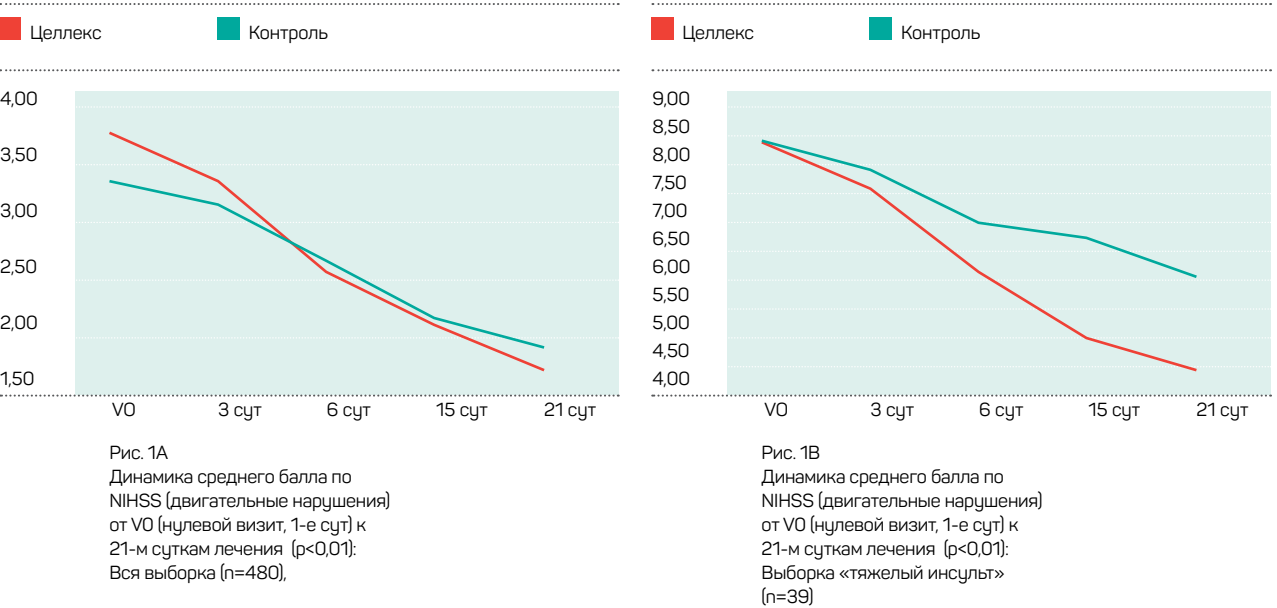
трового клинического исследования эффективности препарата Целлекс в лечении больных с ИИ (TSEL-IV-2013) [9]. При сравнении показателей группы Целлекс и группы контроля на 21-е сутки госпитализации были выявлены значимые отличия показателей как суммарного балла шкалы NIHSS, так и показателя «Движение» (в общей группе и у больных с инсультом тяжелой степени), начиная с 6-х суток заболевания (рис. 1 А, В). Наблюдение за изменением когнитивного статуса у подавляющего большинства включенных в исследование пациентов свидетельствовало о достоверном ($p<0,01$) улучшении показателей по всем использованным шкалам: MMSE, ИПК, МоСА-тесту. Это выражалось в положительной динамике показателей ориентации во времени, слуховой памяти, внимания и скорости мышления, способности и скорости выполнения заданий. Оценка изменения средних показателей «Опросника речи» у больных с выраженными речевыми нарушениями (от 2 до 20 баллов)

продemonстрировала значимое, по сравнению с исходным уровнем, их возрастание в обеих группах. Однако примечательно, что у пациентов, получавших Целлекс, значение показателя «Опросника речи», начиная с 3 суток, было выше, чем в контрольной группе, а к 21-м суткам у пациентов группы Целлекс они на 20% превосходили данные контрольной группы. В ходе исследования обратило на себя внимание то, что средние значения данного теста у больных с тотальной афазией (0–1 балл до лечения) в случае назначения Целлекса были существенно лучше уже на 6-е сутки заболевания, к концу 3-й недели наблюдения значение этого показателя в группе Целлекс в 3 раза превосходило данные, полученные при обследовании больных контрольной группы ($p<0,05$). Отмечено, что средние значения данного теста у больных с тотальной афазией (мутизмом, 0–1 балл до лечения) в случае назначения Целлекса были существенно лучше уже на 6-е сутки заболевания, в 3,5 раза превышая соответствующий уровень в контрольной группе. К концу 3-й

недели наблюдения значение этого показателя в группе Целлекс в 3 раза превосходило данные, полученные при обследовании больных контрольной группы ($p<0,05$) [9]. Весьма перспективно использование препарата в сочетании с системным тромболизисом при ИИ [17]. Целесообразность этого была показана в проспективном наблюдательном сравнительном исследовании в параллельных группах (IV фаза), с включением 60 пациентов с ИИ, которым была выполнена процедура системного тромболизиса на фоне базисной терапии. Больные основной группы дополнительно получали препарат Целлекс (0,1 мг х 1 р/сут п/к в течение 10 дней). В ходе проводимой комбинированной терапии происходило уменьшение степени выраженности нарушений жизнедеятельности по шкале Бартел у пациентов обеих групп ($p=0,000$). Однако уже через сутки от начала заболевания у больных, получавших Целлекс, динамика улучшения состояния была более выраженной, сохраняясь таковой и при последующих обследованиях: на 5-е и 19-е сутки заболевания ($p=0,029$, $p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно) [17]. Степень выраженности нарушений жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина снижалась как в основной, так и в контрольной группе. Однако отмечено, что в группе, получавшей Целлекс, ее динамика была более значительной, способствуя переходу подавляющего числа пациентов из категории «тяжелых», с выраженным нарушением жизнедеятельности, в категорию «легких»: к 19-м суткам заболевания разница в сумме баллов по модифицированной шкале Рэнкина достигла 1,5 балла ($p<0,05$). На основании полученных данных сделан вывод: использование лекарственного препарата Целлекс в составе комплексной терапии при ИИ с применением

тромболизиса позволяет достичь более выраженного улучшения неврологического статуса, по сравнению со стандартной терапией ОНМК [17]. В ряде исследовательских работ оценивались различные аспекты течения ОНМК при использовании Целлекса. Так, о достоверной положительной динамике на основании тестирования с помощью шкалы NIHSS, о снижении уровня инвалидизации больных ОНМК свидетельствуют результаты, представленные А. В. Коваленко, М. Н. Сафроновой (2015) [14]. Способность Целлекса влиять на восстановление моторных функций у пациентов в остром периоде ИИ отражена в работе И. А. Гапоненко и соавт. (2018) [15]. Этими авторами, а также Д. Р. Хасановой с соавт. (2018) [18] были отмечены более значимые положительные изменения в оценке инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов, получавших лечение Целлексом, по сравнению с больными, которым назначалась только базовая терапия. Авторами также была показана преимущественная эффективность препарата Целлекс у пациентов с акустико-мнестическим типом афазии. Наряду с этим в работе С. В. Котова и соавт. (2017) [19] была продемонстрирована эффективность терапии Целлексом в отношении семантической афазии [20]. Согласно публикациям Д. А. Назаренко, Е. Н. Лутченко (2017) [16], применение препарата Целлекс в остром периоде ИИ в вертебрально-базиллярной системе повышало вероятность восстановления функции нарушенного глотания, снижая степень инвалидизации пациентов и уменьшая необходимость в постороннем уходе на амбулаторном этапе. В ряде исследований была показана большая эффективность и успешность реабилитации паци-

ентов при назначении Целлекса в восстановительном периоде инсульта, что открывает перспективы его применения в ургентной ангионеврологии на разных этапах реабилитации [18–21] Д. Р. Хасанова с соавт. (2018) [18] пришли к заключению, что использование Целлекса при ИИ привело к достоверно значимому регрессу неврологического дефицита по шкале NIHSS, по сравнению контрольной группой (на 11%). При этом отмечено улучшение как двигательной функции по шестибалльной шкале мышечной силы, так и речевой функции (снижение баллов по шкале речевых нарушений в основной группе на 15% больше, по сравнению с группой пациентов без введения препарата Целлекс), а также уменьшение баллов по шкале NIHSS за счет пунктов «ответы на вопросы» и «афазии». В. В. Ковальчук с соавт. (2017) [20, 21] установили, что после проведения курса реабилитационного лечения психоэмоциональное состояние нормализовалось у 80,3% пациентов, перенесших инсульт и принимавших Целлекс, и только у 53,7% — в контрольной группе. При наличии депрессии в группе пациентов, которым назначался Целлекс, она была легкой степени (59,2%), а в группе больных, не получавших этот препарат, наоборот — тяжелой (34,2%). Таким образом, применение Целлекса статистически значимо способствовало улучшению психоэмоционального состояния ($p<0,001$), что, в свою очередь, повысило эффективность комплексной реабилитации. При реабилитации больных, перенесших ОНМК, необходимо учитывать, что зачастую в преморбиде у пациентов уже имелась хроническая недостаточность мозгового кровообращения, усугубившаяся после развития инсульта. Рассмотрение проблемы ЦВЗ без учета ХИМ, имеющей высокую рас-



пространенность, было бы неполным. В этой связи представляет интерес исследование, проведенное Б. А. Абусуевой с соавт. (2016) [22] с включением 103 пациентов с ХИМ, перенесших эпизод острой церебральной ишемии (транзиторная ишемическая атака, инсульт с полным восстановлением неврологического дефицита, асимптомный инфаркт головного мозга).

Результаты его свидетельствуют о положительном влиянии Целлекса на когнитивный статус больных с умеренными когнитивными расстройствами на фоне ХИМ. Наиболее выраженный эффект препарат оказывал на состояние зрительно-пространственного гнозиса и регуляторных функций, принося улучшение на 20%. Было отмечено отсроченное лечебное действие Целлекса через 1 месяц после окончания курса терапии, на протяжении последующего месяца положительный эффект нарастал, и различия с исходным статусом достигли уровня достоверности. Проведение повторного курса терапии способствовало нарастанию положительного эффекта. Таким образом, в лечении и на всех этапах реабилитации пациентов с ЦВЗ целесообразно использовать нейропротективную терапию. Среди препаратов, значительно повышающих нейропластичность при инсульте, достойное место занимает отечественный препарат Целлекс, показавший эффективность и безопасность в серии экспериментальных и клинических исследований.

Литература

1. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. 9 (1):41–50.
2. Инсульт: диагностика, лечение,

- профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Танашян М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейропротекции в лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Нервные болезни. 2016. 1:16–21.
4. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом // Фарматека. 2014. 9:38–43.
5. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Демин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В., Малафеева Ю.А. Влияние препаратов мультимодального действия с метаболическим эффектом на функциональные исходы в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт, на примере применения препарата Целлекс // Нервные болезни. 2019. 4:3–10.
6. Целлекс®, раствор для подкожного введения. Инструкция по медицинскому применению. С изм. от 09.12.2015. Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru>
7. Сборник отчетов «Доклинические исследования субстанции и препарата Целлекс 2007–2008 гг.», ЗАО «Фарм-Синтез», М., 2009. 97 с.
8. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью препарата целлекс // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. 5:34–39.
9. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайллов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. 5:22–26.
10. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайллов И.А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта // Медицинский совет. 2016. 11:26–31.
11. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Буторакина Т.Л., Соколов М.А., Измайллов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. 116 (5):33–37.
12. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайллов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. 115 (9–2):60–3.
13. Бельская Г.Н., Соколов М.А., Измайллов И.А. Эффективная нейрореабилитация на первом этапе

- восстановления больных с ишемическим инсультом // Неврология / Ревматология. 2017. Спецвыпуск 3:23–26.
14. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. 115 (1):40–44.
15. Гапоненко И.А., Захарова Е.В., Золотарева З.М., Зуев Г.И., Рождественский А.С. Опыт применения целлекса в лечении больных острым ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. 4:43–47.
16. Назаренко Д.А., Лутченко Е.Н. Опыт применения нейропептидного препарата Целлекс при дисфагии, развившейся вследствие ишемического инсульта в вертебрально-базилярной системе // Нервные болезни. 2017. 1:47–51.
17. Бельская Г.Н., Соколов М.А., Измайллов И.А., Власенко С.В., Ларина Н.В. Эффективность препарата Целлекс при использовании с системным тромболитиком при ишемическом инсульте // Эффективная фармакотерапия. 2018. 11:54–60.
18. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Демин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В. Влияние препарата целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт // Медицинский совет. 2018. 9:20–25.
19. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербак М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Е.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. 117 (2):38–41.
20. Ковальчук В.В., Гусев А.О., Миннуллин Т.И., Нестерин К.В. Реабилитация пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха: роль физической, нейропсихологической и медикаментозной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2017. 19:62–73.
21. Ковальчук В.В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации // Эффективная фармакотерапия. 2018. 24:10–22.
22. Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Применение препарата Целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями // Нервные болезни. 2016. 2:29–34.



На правах рекламы.

ЦЕЛЛЕКС®
 НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!*

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

ВИДИМАЯ ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ*

Патент на изобретение №2428196.
 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 сентября 2011 г. Срок действия патента истекает 01 июля 2030 г.

АО «Фарм-Синтез»
 121357, г. Москва, ул. Вереysкая, д. 29, стр. 134,
 тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34,
 e-mail: info@pharm-sintez.ru

*Инструкция
 РУ ЛП-001393 от 20.12.2011
www.pharm-sintez.ru

РЕАБИЛИТАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ

РЕАБИЛИТАЦИЯ



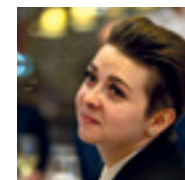
Н. М. Тertyшная^{1,2}



В. В. Голдобин¹



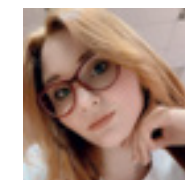
Е. Г. Ключева¹



А. С. Лобзина¹



Г. Г. Агбайи¹



В. В. Арцимович¹

¹ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

² ООО Медицинский реабилитационный центр «Здоровье-XXI век», Таганрог

Ключевые слова: церебральный инсульт, реабилитация после ОНМК, этапность восстановления после инсульта, реабилитационное лечение перенесенного инсульта

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — наиболее частая причина стойкой утраты пациентом трудоспособности и возможности самообслуживания. Инвалидизация вследствие перенесенных инсультов составляет 3,2 на 10 000 населения. Основные принципы реабилитационных мероприятий у пациентов с церебральными инсультами: раннее начало, комплексность использования всех необходимых методов и непрерывность этапов реабилитационных программ, обучение и вовлечение родственников пациентов.

Цель исследования: сравнение эффективности различных методов комплексной реабилитации в восстановительном периоде ишемических инсультов для улучшения функционального состояния и социальной адаптации пациентов.

Ежегодно в России регистрируется более 450 тысяч случаев инсульта; летальность в остром периоде ОНМК достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года. В последние годы меры первичной профилактики в виде успешного лечения артериальной гипертензии, внедрение в диагностику инсультов нейровизуализационных методов и проведение тромболитической терапии в остром периоде, а также успехи в реабилитации пациентов способствовали уменьшению летальности и инвалидизации пациентов с церебральным инсультом (Домашенко М.А., Пирадов М.А., 2013; Бархатов Ю.Д., Кадыков А.С., 2017; Krishnamurthi R.V. et al., 2015). Однако в настоящее время в Российской Федерации 85% больных, перенесших инсульт, требуют постоянной медико-социальной поддержки. Ведение пациента после перенесенного церебрального инсульта включает коррекцию факторов риска, назначение лекарственных препаратов, уменьшающих риск развития повторного инсульта (вторичная профилактика), назначение нейропротективных препаратов, а также реабилитационные мероприятия. В восстановительном периоде церебрального инсульта комплекс реабилитационных мероприятий традиционно включает лечебную физкультуру, физиотерапевтическое лечение, массаж. В последнее десятилетие аппаратные методики восстановления дополнились тренингами с применением биологической обратной связи. Основные принципы реабилитационных мероприятий у пациентов с церебраль-

ными инсультами: раннее начало, комплексность использования всех необходимых методов и непрерывность этапов реабилитационных программ, обучение и вовлечение родственников пациентов. Цель исследования: сравнение эффективности различных методов комплексной реабилитации в восстановительном периоде ишемических инсультов для улучшения функционального состояния и социальной адаптации пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ
Были обследованы 112 пациентов в возрасте 61,1±10,7 года, 64 мужчины (61,3±9,4 года) и 48 женщин (62,9±11,8 года), проходящих реабилитационное лечение в раннем и позднем восстановительном периодах церебрального инсульта. В соответствии с применяемыми методиками реабилитационного лечения пациенты были разделены на 2 группы. I группу (n=73, возраст 63,1±10,4 года; 37 мужчин, 62,0±8,8 года; 36 женщин, 64,3±11,9 года) составили пациенты, получающие реабилитационное лечение амбулаторно и в условиях стационара, с дополнением стандартных процедур реабилитационным

тренингом с применением биологической обратной связи (БОС) различных модальностей. II группу (n=39, возраст 59,8±10,4 года; 27 мужчин, 60,4±10,3 года; 12 женщин, 58,6±11,1 года) составили больные, проходящие стандартное реабилитационное лечение амбулаторно. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие, проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И. И. Мечникова. Эффективность проводимых мероприятий оценивалась по динамике общепринятых клинических шкал. Каждому пациенту проводили тщательное клинико-неврологическое исследование, включая оценку в баллах по клиническим шкалам: шкале инсульта Американского национального института здоровья (National Institute of Health Stroke Scale — NIHSS), модифицированной шкале спастичности Ашворта, модифицированной шкале Рэнкина, шкале активности в повседневной жизни Ривермид, шкале кинезиофобии университета Тампа, госпитальной шкале тревоги и депрессии, а также шкалам оценки когнитивных функций: краткой

шкале оценки психического статуса, Монреальской шкале когнитивной оценки (Белова А.Н., 2002). Всем пациентам проводили нейровизуализационные исследования с оценкой выраженности очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга. Компьютерная томография головного мозга выполнялась при помощи томографа Toshiba Aquilion 16 (Toshiba, Япония) с толщиной 0,5 мм. МРТ головного мозга проводили на томографе Symphony (Siemens, Германия), с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Проводилось исследование в режимах T1- и T2-взвешенных изображений, FLAIR, DWI, T2-GRE в аксиальной, корональной и сагитальной плоскостях. При анализе томограмм оценивали очаг инсульта, его локализацию, наличие дополнительных очагов, лейкоареоза. Также все обследуемые проходили стандартный лабораторно-инструментальный набор исследований. Статистическая обработка полученных данных проводилась в соответствии с общепринятыми правилами для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ
Достоверного различия по возрасту среди пациентов I и II группы не наблюдалось. В обеих группах пациентов отмечалась положительная динамика восстановления за время наблюдения. Балл по шкале NIHSS при поступлении у обследованных I группы составил 8,4±2,8, у больных II группы — 6,8±4,1; наблюдалось достоверное различие указанных показателей (p<0,05). При выписке значения составили соответственно 5,6±2,2 балла и 4,1±2,5 балла (p<0,05), что соответствовало большей выраженности клинических проявлений инсульта у пациентов I группы. Достоверного различия частоты спастичности в сравниваемых

группах и балла по шкале Ашворта не наблюдалось. В то же время балл по ШР при поступлении достоверно не различался у пациентов I и II групп (соответственно 3,2±0,5 и 4,1±2,5), а на момент окончания лечения балл в I группе был ниже, чем во II, — соответственно 2,3±0,5 и 3,1±3,1). У пациентов I группы при выписке достоверно более высокое значение балла шкалы активности в повседневной жизни Ривермид наблюдалось у мужчин, чем у женщин (соответственно 27,7±19,8 и 20,1±18,3, p<0,05), что указывало на более выраженное ограничение повседневной активности у женщин, чем у мужчин.

ОБСУЖДЕНИЕ
Нейрореабилитация — одно из относительно молодых направлений реабилитации, представляющее собой прогрессивный, динамический и целенаправленный процесс, ориентированный на достижение пациентом с возникшими нарушениями оптимального уровня физической, когнитивной, эмоциональной, социальной, коммуникативной и функциональной активности (Хатькова С.Е. с соавт., 2016). Пациенты, перенесшие церебральный инсульт, составляют наиболее частую группу больных с патологией центральной нервной системы, требующую реабилитационного лечения. Одновременное применение большого числа оценочных шкал связано с различной чувствительностью указанных оценочных инструментов для выявления нарушения различных функций, ограничивающих жизнедеятельность пациентов. БОС — это аппаратно-компьютерная методика с использованием различных датчиков (акустических, визуальных, тактильных, электромиографических и др.). Метод основывается на принципе перевода информации, получаемой

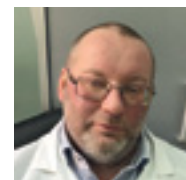
при помощи специальных датчиков от тела человека (электрические физиологические сигналы), в картинку или звук — сигналы обратной связи. БОС позволяет контролировать физические процессы, ранее считавшиеся автоматическим ответом вегетативной нервной системы. Это помогает повысить вовлеченность пациента в реабилитационный процесс, обеспечить реалистичное впечатление. В восстановительном лечении пациенты основной группы использовались преимущественно двигательная модальность БОС, что связано с большей выраженностью двигательных нарушений у пациентов в сравниваемых группах. Большая выраженность очаговых симптомов у обследуемых основной группы, вероятно, связана с более тяжелым состоянием пациентов, поступающих для реабилитационного лечения в стационар, по сравнению с больными, проходящими лечение на амбулаторном этапе. Половые различия при острой цереброваскулярной патологии широко обсуждаются в современной литературе. Ишемический инсульт у женщин течет тяжелее и требует более длительного стационарного лечения, чем у мужчин (Dehlendorff C. et al., 2015), 60% летальных исходов в остром периоде инсульта наблюдаются у женщин (Mozaffarian D. et al., 2015). Также у женщин чаще выявляется семейный анамнез инсульта, прослеживается наследование заболевания по материнской линии (Touzé E., Rothwell P.M., 2007). Важные факторы, определяющие более тяжелое течение ишемического инсульта у женщин, — ассоциация с фибрилляцией предсердий, недостаточным контролем артериальной гипертензии, более частой локализацией ишемического очага в каротидном бассейне. В нашем исследовании не было пациентов с тяжелым и осложненным инсультом, что и определяло отсутствие

различия показателей клинических шкал у мужчин и женщин, а также положительную динамику заболевания. Выявление более выраженных нарушений активности в повседневной жизни у женщин, по сравнению с мужчинами, требует дальнейшего изучения на большем числе наблюдений.

ВЫВОДЫ
Применение комплекса реабилитационных мероприятий в восстановительном периоде церебральных инсультов позволяло улучшить нарушенные функции. Выраженность клинических проявлений у пациентов, проходящих лечение в условиях стационара, выше, чем у больных, которые проходят реабилитационное лечение амбулаторно.

Литература
1. Бархатов Ю.Д., Кадыков А.С. Прогностические факторы восстановления нарушенных в результате ишемического инсульта двигательных функций // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Т. 11. № 1. С. 80–89.
2. Белова А.Н. Нейрореабилитация: руководство для врачей. М.: Антидор, 2002. 736 с.
3. Домашенко М.А., Пирадов М.А. Достижения в лечении ишемического инсульта: вчера, сегодня, завтра // РМЖ. 2013. Т. 21. № 30. С. 1514–1517.
4. Хатькова С.Е., Акулов М.А., Орлова О.Р. с соавт. Современные подходы к реабилитации больных после инсульта // Нервные болезни. 2016. № 3. С. 27–33.
5. Dehlendorff C., Andersen K.K., Olsen T.S. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men // J. Am. Heart Assoc. 2015. Vol. 4. № 7. e001967.
6. Krishnamurthi R.V., Moran A.E., Feigin V.L. et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20–64 years in 1990–2013: data from the global burden of disease 2013 study // Neuroepidemiology. 2015. Vol. 45. № 3. P. 190–202.
7. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2015. Vol. 131. № 4. P. 434–441.
8. Touze E., Rothwell P.M. Heritability of ischaemic stroke in women compared with men: a genetic epidemiological study // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. № 2. P. 125–133. □

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ И ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ



Г. И. Шварцман



Е. М. Перова

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь, 25-гидроксиколекальциферол, тревога, депрессия, качество жизни

Результаты эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что в настоящее время не менее 30–50% населения в различных странах и регионах мира имеют дефицит или недостаток витамина D [1–3].

Сегодня интересы ученых связаны с изучением влияния дефицита или недостаточности витамина D на возникновение и развитие депрессии.

Цель настоящего исследования: определить зависимость между уровнем 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови и показателями психоэмоциональных расстройств у пациентов с ЦВБ и оценить их влияние на качество жизни.

Известно, что рецепторы витамина D находятся в областях мозга, которые участвуют в развитии депрессии [1, 4]. В одной из работ были проанализированы результаты исследований в период с 2011 по 2017 год, которые дают все больше доказательств связи между недостаточностью витамина D и депрессией [5].

В то время как одни исследования по выявлению связи между низким уровнем концентрации 25-гидроксиколекальциферола и клиническими проявлениями депрессии оказались безрезультатными [6, 7], другие показывали значительную взаимосвязь [8–12]. Интересно, что ученым удалось найти параллелизм между степенью снижения концентрации витамина D и выраженностью депрессии [8, 13].

Наличие у пациентов с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ) тревоги и/или депрессии и ее прогрессирование сопровождается нарастанием снижения качества жизни (КЖ), что приводит к социальной дезадаптации [14, 15].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 130 больных с ЦВБ на базе неврологического отделения № 1 ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург). Средний возраст больных составил $58,68 \pm 14,48$ лет, женщин было 108 (83%), мужчин — 22 (17%).

В группу сравнения включили 38 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, без изучаемой патологии.

Критериями исключения были отказ пациента от любой процедуры исследования на любом этапе, возраст менее 24 лет и более 80 лет. Наличие целого ряда заболеваний, таких как: нейродегенеративные (деменция с тельцами Леви, фронто-темпоральная дегенерация, кортико-базальная дегенерация, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, хорея Гентингтона и другие), дисметаболические энцефалопатии (почечная энцефалопатия, печеночная энцефалопатия, дистиреоидная (гипотиреоз, тиреотоксикоз) и другие), сахарный диабет 1 и 2 типа, эпилепсия, демиелинизирующие заболевания, нейроинфекции, опухоли головного мозга (первичные и метастатические), наследственные заболевания (болезнь Вильсона–Коновалова и другие), нормотензивная гидроцефалия, черепно-мозговая травма (пациенты с перенесенным сотрясением головного мозга в анамнезе более 2 лет могут быть включены в исследование), психические (эмоциональные, невротические, поведенческие нарушения), способные имитировать КН, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания системы крови (в том числе гемобластозы), системные васкулиты, анемия, иммунологические нарушения (антифосфолипидный синдром и другие). Применение лекарственных препаратов, потенциально негативно влияющих на интеллектуально-мнестические функции (нейролептики, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины, центральные холинолитики, барбитураты, противосудорожные препараты). Промышленные и бытовые интоксикации (солями металлов: алюминий, цинк, марганец). Злоупотребление алкоголем. Наличие на момент обследования острых и/или обострение хронических воспалительных заболеваний. Критерии включения пациентов в

исследование: наличие признаков цереброваскулярного повреждения головного мозга по данным клинических, лабораторных и нейровизуализационных методов диагностики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, от всех участников исследования получено письменное информированное согласие. Диагноз дисциркуляторная энцефалопатия ставился на основании результатов комплексного клинико-инструментального обследования в соответствии с общепринятыми критериями [16]. По ишемической шкале Хачинского подтверждался сосудистый характер поражения [17]. Всем пациентам проводилось психометрическое тестирование для выявления и оценки выраженности депрессивных нарушений и определения уровня тревоги (госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, от англ. Hospital Anxiety and Depression scale), шкалы тревоги и депрессии Гамильтона) [17, 18]. Исследование КЖ больных проводилось с помощью Общего опросника здоровья SF-36 (англ. The Short Form-36). В ходе исследования у участников проведен анализ уровня 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови. Количественное определение уровня 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови выполнялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с помощью автоматического анализатора Liaison, DiaSorin (Италия). Согласно критериям Международного общества эндокринологов, обеспеченность витамином D (рекомендуемый уровень) диагностируется при значении 25(ОН)D 30–80 нг/мл, недостаточность — при 20–30 нг/мл, дефицит — при 10–19 нг/мл, тяжелый дефицит — при значении менее 10 нг/мл [19].

Полученные результаты обрабатывали с использованием программной системы Statistica 10.0 (StatSoft). Изучаемые количественные признаки представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение), либо в виде медианы, с указанием верхнего и нижнего квартилей (Me [Q25; Q75]), что зависело от вида распределения исследуемых переменных. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовались параметрические (t-критерий для независимых выборок) или непараметрические (Манна–Уитни). Выявление и оценка взаимосвязи двух выборочных совокупностей осуществлялись путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), сильная при $r=0,7$ и более, средняя при $r=0,3–0,7$, слабая при $r=0,3$ и менее. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляций. Уровень различий считался достоверным при $p<0,05$. Для оценки достоверности гипотезы нормального распределения данных был использован критерий Шапиро–Уилка. В качестве графического представления результатов исследования была использована объемная гистограмма с накоплением и диаграмма рассеяния.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ
При обследовании 130 пациентов с ЦВБ было выявлено снижение уровня 25-гидроксиколекальциферола $18,12 \pm 8,66$ нг/мл по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения — $20,13 \pm 9,43$ нг/мл ($p=0,22$). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, в которых было описано, что риск развития сосудистых заболеваний достоверно выше при уровне витамина D менее 12–20 нг/мл [20]. Распределение уровня витамина D в группах представлено на рисунке 1.

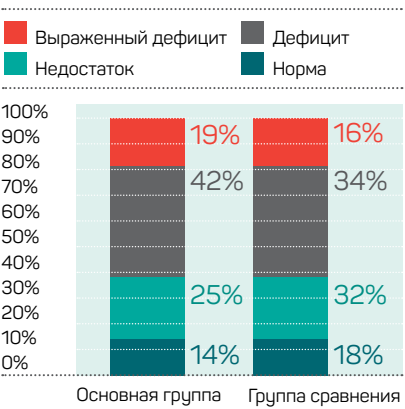


Рис. 1
Концентрация 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови по группам

При оценке уровня тревоги и депрессии в основной группе были получены следующие баллы: по шкале депрессии Гамильтона — $10,72 \pm 6,83$, шкале тревоги Гамильтона — $14,41 \pm 9,15$, госпитальной шкале тревоги — $6,85 \pm 3,89$, госпитальной шкале депрессии — $5,88 \pm 3,76$. В группе сравнения отмечались достоверно значимые различия по шкале тревоги Гамильтона — $10,32 \pm 7,26$ ($p<0,01$), госпитальной шкале тревоги — $3,63 \pm 2,41$ ($p<0,001$), госпитальной шкале депрессии — $3,92 \pm 2,80$ ($p<0,01$), а по шкале депрессии Гамильтона —

$9,95 \pm 7,31$ ($p=0,55$) достоверно значимые различия не были выявлены. В таблице 1 мы представили результаты нейропсихологического тестирования у пациентов с ЦВБ в зависимости от концентрации 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови. Как видно из таблицы, достоверно значимые различия уровня тревоги и депрессии в зависимости от концентрации 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови получены по шкале депрессии Гамильтона между пациентами с нормальным уровнем витамина D и его дефицитом разной степени выраженности ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно), по шкале тревоги Гамильтона между пациентами с нормальным уровнем витамина D и его выраженным дефицитом ($p<0,01$), а также достоверно значимые различия были выявлены между пациентами с недостаточностью или его дефицитом с одной стороны и выраженным дефицитом с другой ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно). По госпитальной шкале депрессии — между дефицитом и выраженным дефицитом ($p<0,05$), а по госпитальной шкале тревоги достоверно значимых различий выявлено не было.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые дают все больше доказательств связи между недостаточностью витамина D и депрессией [5, 8–12]. Кроме того, оценка взаимосвязи уровня 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови и результатов психометрического тестирования у пациентов с ЦВБ проводилась путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Достоверно значимые зависимости представлены на рисунках 2 и 3. Как видно из рисунков, достоверно значимые обратные корреляционные связи были получены между уровнем 25-гидроксиколекальциферола и результатами психометрического тестирования по следующим шкалам: депрессии Гамильтона (средней силы, $r=-0,24$, $p<0,05$), тревоги Гамильтона (слабой силы, $r=-0,24$, $p<0,05$). Полученные нами результаты совпадают с литературными данными о взаимосвязи между степенью снижения концентрации витамина D и выраженностью депрессии [8, 13]. Нами был проведен анализ корреляционной связи результатов нейропсихологического тестиро-

Таблица 1
Результаты нейропсихологического тестирования (баллы) у пациентов с ЦВБ в зависимости от концентрации 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови (n=130) (Me [Q25; Q75])

25-гидроксиколекальциферол	Шкала депрессии Гамильтона	Шкала тревоги Гамильтона	Госпитальная шкала депрессии	Госпитальная шкала тревоги
норма (n=18)	6,0 [2,0; 11,0]	7,0 [4,0; 20,0]	4,0 [3,0; 8,0]	8,0 [4,0; 12,0]
недостаток (n=33)	9,0 [6,0; 15,0]	15,0 [9,0; 18,0]	5,0 [4,0; 8,0]	8,0 [4,0; 10,0]
дефицит (n=55)	10,0 [5,0; 15,0]	13,0 [6,0; 18,0]	6,0 [3,0; 7,0]	6,0 [4,0; 9,0]
выраженный дефицит (n=24)	13,0 [9,5; 18,5]	22,0 [12,5; 30,0]	7,5 [3,5; 11,0]	8,0 [4,0; 10,0]
p< 0,05* p< 0,01**	p _{1,3} * p _{1,4} **	p _{1,4} ** p _{3,4} ** p _{2,4} *	p _{3,4} *	

вания и показателей КЖ по шкале опросника SF-36 у больных с ЦВБ (табл. 2).

В исследовании подтверждена взаимосвязь между результатами нейропсихологического тестирования и показателями КЖ, в виде достоверно значимой обратной корреляционной связи, наиболее выраженной (средней силы) между показателями жизнеспособности с одной стороны и результатами нейропсихологического тестирования по шкале депрессии и тревоги Гамильтона ($r=-0,41$ и $r=-0,46$ соответственно) и госпитальной шкале тревоги ($r=-0,46$) с другой. Кроме того, такая же связь была выявлена между показателями психологического здоровья и госпитальной шкалой депрессии и тревоги ($r=-0,54$ и $r=-0,45$ соответственно). У пациентов с ЦВБ и низким уровнем 25-гидроксиколекальциферола отмечается наличие тревоги и депрессии, что сопровождается снижением качества жизни [14, 15].

ВЫВОДЫ

При оценке уровня тревоги и депрессии у пациентов с ЦВБ достоверно отмечался более высокий

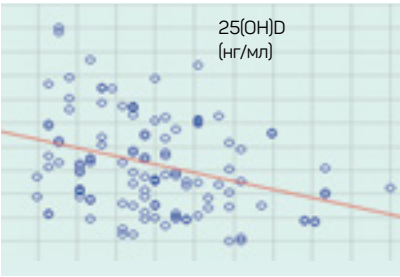


Рис. 2
Шкала депрессии Гамильтона (баллы).
Взаимосвязь уровня 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) в периферической крови и результатов нейропсихологического тестирования по шкале депрессии Гамильтона у пациентов с ЦВБ (Спирмена $r=-0,31$, $p<0,05$) ($n=130$)

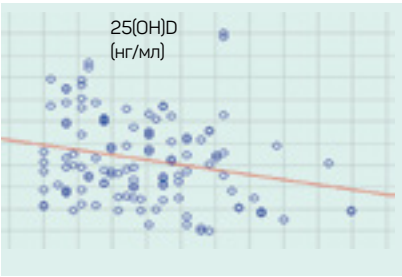


Рис. 3
Шкала тревоги Гамильтона (баллы).
Взаимосвязь уровня 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови и результатов нейропсихологического тестирования по шкале тревоги Гамильтона у пациентов с ЦВБ (Спирмена $r=-0,24$, $p<0,05$) ($n=130$)

уровень по следующим шкалам (в баллах): тревоги Гамильтона на 4,09 ($p<0,01$), госпитальной шкале тревоги — 3,22 ($p<0,001$), госпитальной шкале депрессии — 1,96 ($p<0,01$). По результатам работы отмечены достоверно значимые различия уровня тревоги и депрессии у пациентов основной группы в зависимости от концентрации 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови. При оценке

уровня депрессии по шкале Гамильтона он был выше на 4 балла в группе с дефицитом витамина D и на 7 баллов — с выраженным дефицитом, чем у пациентов с нормальным уровнем ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно), а по госпитальной шкале депрессии у пациентов с выраженным дефицитом он был выше на 1,5 балла, чем с дефицитом ($p<0,05$). При оценке тревоги по шкале Гамильтона наибольший

Таблица 2

Анализ корреляционной связи результатов нейропсихологического тестирования и показателей КЖ по шкале опросника SF-36 у больных с ЦВБ

Шкалы опросника SF-36	Шкала депрессии Гамильтона	Шкала тревоги Гамильтона	Госпитальная шкала депрессии	Госпитальная шкала тревоги
Физическое функционирование	-0,35	-0,38	-	-0,25
Ролевое (физическое) функционирование	-0,35	-0,27	-	-0,35
Боль	-0,31	-0,33	-0,22	-0,24
Общее здоровье	-	-0,31	-	-0,36
Жизнеспособность	-0,41	-0,46	-0,36	-0,46
Социальное функционирование	-0,35	-0,34	-0,19	-0,36
Эмоциональное функционирование	-0,34	-0,34	-	-0,25
Психологическое здоровье	-0,32	-0,38	-0,54	-0,45

уровень был выявлен у пациентов с выраженным дефицитом витамина D, причем он был выше на 15 баллов в сравнении с пациентами с нормальным уровнем, на 7 баллов — с недостатком и на 9 баллов — с дефицитом ($p<0,01$, $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно).

Между результатами психометрического тестирования и уровнем 25-гидроксиколекальциферола в периферической крови наблюдалась достоверно значимая обратная корреляционная связь: по шкале депрессии Гамильтона (средней силы, $r=-0,24$, $p<0,05$) и шкале тревоги Гамильтона (слабой силы, $r=-0,24$, $p<0,05$).

В результате проведенного исследования была подтверждена взаимосвязь между результатами нейропсихологического тестирования и показателями КЖ в виде достоверно значимой обратной корреляционной связи, наиболее выраженной (средней силы) между показателями жизнеспособности с одной стороны и результатами нейропсихологического тестирования по шкале депрессии и тревоги Гамильтона ($r=-0,41$ и $r=-0,46$ соответственно) и госпитальной шкале тревоги ($r=-0,46$) с другой. Кроме того, такая же связь была выявлена между показателями психологического здоровья и госпитальной шкалой депрессии и тревоги ($r=-0,54$ и $r=-0,45$ соответственно).

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы/ под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2018. 576 с.

2. Lips P., Cashman K.D., Lamberg-Allardt Ch., Bischoff-Ferrari H.A., Obermayer-Pietsch B., Bianchi M.L., Stepan J., Fuleihan G.E., Bouillon R. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society // European Journal of Endocrinology. 2019. 180:23–54. <https://doi.org/10.1530/eje-18-0736>

3. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application

// Annals of Epidemiology. 2009. 19 (2):73–78. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>

4. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain // Journal of Chemical Neuroanatomy. 2005. 29(1): 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>

5. Parker G.B., Brotchie H., Graham R.K. Vitamin D and depression // Journal of Affective Disorders. 2017. 208: 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.082>

6. Kwasky A.N., Groh C.J. Vitamin D and depression: is there a relationship in young women? // Journal of the American Psychiatric Nurses Association 2012. 18(4): 236–243. <https://doi.org/10.1177/1078390312452451>

7. Zhao G., Ford E.S., Li C., Balluz L.S. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults // British Journal of Nutritio. 2010. 2: 1696–1702. <https://doi.org/10.1017/s0007114510002588>

8. Дорофеев В.В., Петрова Н.Н., Задорожная М.С. Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии // Медицинский алфавит. 2018. № 17 (2). С.47–52.

9. Fazeli P.K., Mendes N., Russell M., Herzog D.B., Klibanski A., Misra M. Bone density characteristics and major depressive disorder in adolescents // Psychosomatic Medicine. 2013. 75 (2):117–123. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e3182821e91>

10. Tolppanen A.M., Sayers A., Fraser W.D., Lewis G., Zammit S., Lawlor D.A. The association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with depressive symptoms in childhood—a prospective cohort study // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2012. 2:757–766. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02518.x>

11. Bertone-Johnson E.R., Powers S.I., Spangler L., Brunner R.L., Michael Y.L., Larson J.C., Millen A.E., Bueche M.N., Salmoirago-Blotcher E., Liu S., Wassertheil-Smoller S., Ockene J.K., Ockene I., Manson J.E. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women // The American Journal of Clinical Nutrition. 2011. 2:1104–1112. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.017384>

12. Milaneschi Y., Shardell M., Corsi A.M., Vazzana R., Bandinelli S., Guralnik J.M., Ferrucci L. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men // Endocrine Reviews. 2010. 31 (3): 397–398. <https://doi.org/10.1210/edrv.31.3.9980>

13. Kjaergaard M., Waterloo K., Wang C.E., Almås B., Figenschau Y., Hutchinson M.S., Svartberg J., Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum

25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomized clinical trial // British Journal of Psychiatry. 2012. 201 (5):360. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.104349>

14. Арсюхин Н.А. Распространённость депрессии и тревоги среди амбулаторных пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал поликлиника. 2019. № 5 (2). С. 60–62.

15. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. 3-е изд. М.: Гэотар-Медиа, 2014. 272 с.

16. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения // Неврология: национальное руководство / под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 338–349.

17. Кадыков А.С., Манвелова Л.С. Тесты и шкалы в неврологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 224 с.

18. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / Под ред. Яхно Н.Н. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 320 с.

19. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016. № 4. С. 60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>

20. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P. F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E. J., D’Agostino R. B., Wolf M., Vasan R.S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // Circulation. 2008. 117 (4):503–511. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.706127>.



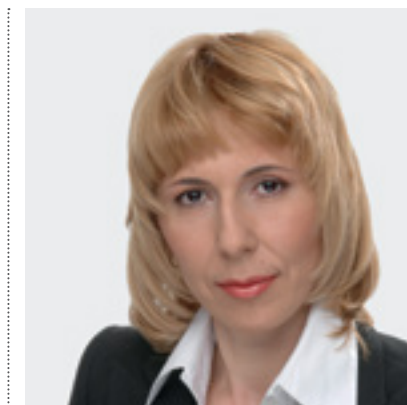
ВЕРТЕБРОГЕННАЯ МИОФАСЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ С МЕДЛЕННЫМ СТРУКТУРНО- МОДИФИЦИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

Универсально эффективных методов лечения хронической боли в спине нет. Комплексный подход в лечении вертеброгенной миофасциальной боли включает воздействие на все уровни формирования патологического процесса, и значительный вклад могут внести локальные инъекции в миофасциальной триггерной зоне

Дегенеративные изменения в межпозвонковом диске вызывают не только первичную дискогенную боль, но и боль вторичную, связанную с вовлечением в процесс других структур, в том числе суставных капсул и мышц. Повышенный интерес к проблеме хронической боли в спине обусловлен междисциплинарным подходом: как ведущий синдром в клинической картине целого ряда неврологических и соматических заболеваний эта боль привлекает внимание неврологов, ревматологов, мануальных терапевтов и врачей других специальностей [1].

Вместе с тем практические врачи недооценивают значимость и недостаточно полно интерпретируют клинические особенности миофасциальных синдромов при вертеброгенной патологии. Трудности статистического учета миофасциальной боли в России связаны с ее маскировкой такими

диагнозами как «остеохондроз», «люмбалгия», «цервикалгия», «дорсалгия», «тендинозы», «периаартрозы», «лигаментозы» и др. В настоящее время отмечается гипердиагностика вертеброгенной боли вследствие дегенеративных заболеваний позвоночника. Наряду с этим, в происхождении мышечно-скелетных болевых синдромов не уделяется должного внимания роли функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, в том числе миофасциальной боли. Практическая значимость изучения механизмов вертеброгенной миофасциальной боли велика из-за неразрывной связи поиска путей лечения и взглядов на патогенез. Наиболее частые причины миофасциальной боли — постуральные перегрузки, острая травма, воспалительные или дискогенные заболевания позвоночника. Провоцирующими факторами могут быть монотонные длительные многократно повторяющиеся движения на работе или в спорте, при которых нагрузку испытывает лишь



**Девликамова
Фарида
Ильдусовна**

д. м. н., профессор,
профессор кафедры
неврологии Казанской
государственной
медицинской
академии — филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава РФ, Казань

одна сторона тела или конечность; профессиональные микротравмы, локальные повреждения мышц [2]; хроническое мышечное напряжение вследствие неправильной позы; постоянные перегрузки или эмоциональный стресс. Способствуют формированию триггерных зон в соответствующих миотомах раздражение или компрессия нерва, корешка. Этиология миофасциальной боли может быть также связана с аномалиями развития костно-мышечного скелета и сопряженными с ними позотоническими перегрузками; врожденной или приобретенной гипермобильностью позвоночника; длительной иммобилизацией, непосредственным сдавлением и переохлаждением мышц, перегрузками нетренированных мышц и т. п. [3, 4]. Такие состояния как метаболические и эндокринные нарушения, гормональные изменения в разные периоды менструального цикла у женщин, несбалансированное питание, хронические инфекции, болезни висцеральных органов и суставов, психологические факторы могут поддерживать или усугублять течение вертеброгенной миофасциальной боли [5, 6]. Известно, что многие годы обсуждалась основная роль нервной системы в формировании миофасциальной триггерной зоны (МТЗ) [1, 7]. Многочисленные исследования посвящены формированию МТЗ при вертеброгенных заболеваниях нервной системы. Показано, что возникновение миофасциального болевого синдрома (МФБС), как правило, не связано с остеохондрозом позвоночника, однако может формироваться и на его фоне, осложняя течение остеохондроза. В этом случае основную роль в генезе миофасциальной боли играет измененная поза и неправильный двигательный стереотип, а МФБС развивается на фоне предшествующих рефлекторных мышечно-

тонических синдромов, осложняя их течение. Очевидна взаимосвязь между МТЗ и дисфункцией межпозвонковых суставов [8]. В реализации трофического влияния нерва на мышцу принимают участие как импульсные, так и неимпульсные аксональные механизмы, в результате повреждения которых возникают денервационноподобные изменения. Установлено, что в результате взаимоотношения между корешком и диском при вертеброгенных заболеваниях нервной системы допускается изолированное нарушение нейротрофического контроля при сохранной передаче импульсов с последующим формированием миодистрофических синдромов, в том числе и алгических триггерных зон [9]. При патологии межпозвонковых дисков мышцы плечевого пояса, шеи, спины, туловища, нижних конечностей могут страдать двояко. Раздражение дорсальной ветви спинномозгового нерва может привести к постоянному возбуждению моторных импульсов, адресованных мышце, что вызывает ее патологическое сокращение и/или боль. Задняя (дорзальная) первичная ветвь, отходящая от спинномозгового нерва, обеспечивает чувствительную иннервацию кожи спины и отдает двигательные ветви к длинным мышцам спины. Следует отметить, что задние первичные ветви делятся на латеральную и медиальную ветвь. Медиальная ветвь иннервирует фасеточный сустав и его капсулу, остистый отросток, межостистую связку и многочисленные мышцы, а латеральные ветви иннервируют другие расположенные рядом мышцы. Чувствительные волокна участвуют в образовании синувентрального нерва, который обеспечивает чувствительную иннервацию фиброзного кольца межпозвонкового диска [10].

С другой стороны, нестабильность позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), связанная со снижением эластичности волокон диска и дегидратации его матрикса, может вызвать компенсаторное сокращение мышц туловища и проксимальных отделов конечностей, которые в результате страдают от чрезмерного напряжения. На ранней стадии гипермобильности межпозвонкового диска может компенсироваться сокращением паравентральных мышц. Известно, что паравентральные мышцы разделяют на два типа: поверхностные и глубокие. К поверхностным мышцам относят трапециевидную мышцу, широчайшую мышцу спины, ремennую мышцу головы и шеи, ромбовидные мышцы, задние зубчатые мышцы и мышцу, поднимающую лопатку. К глубоким мышцам спины относятся подзатылочная и поперечно-остистая, выпрямляющая позвоночник, межостистые и межпоперечные мышцы. Боль, иррадиирующая в мышцы туловища и/или проксимальные отделы конечностей, не связанная с прямым раздражением нервных корешков, получила название псевдорадикулярного синдрома [11]. При этом особо подчеркивается функциональная взаимосвязь пораженного сустава и сухожильно-мышечных образований. Рефлекторный генез боли в сегменте был впервые доказан Kellgreen (1938). Он инфильтрировал межостистые связки гипертоническим раствором хлорида натрия; при этом у испытуемых отмечено типичное перемещение боли с зоной гипералгезии в соответствующий дерматом [12]. Существует точка зрения, что афферентного раздражения в одном отдельном сегменте достаточно для того, чтобы вызвать псевдорадикулярный синдром, который всегда сочетается с вегетативными нарушениями в сегменте [8].

Раздражение межпозвонковых суставов в нижнем поясничном отделе вызывает рефлекторную боль в поясничных мышцах, выпрямляющих позвоночник, а также в ягодичных и икроножных мышцах. Мышца, болезненная на всем протяжении, продуцирует боль, распределяющуюся по типу ишиалгии или брахиалгии. Типичным указанием на псевдорадикулярный характер боли является наличие МТЗ, пальпация которых вызывает локальную боль в уплотненном участке мышцы, признаки вазоконстрикции. Провоцируется характерный паттерн отраженной боли и локальный судорожный ответ на механическую стимуляцию интенсивной пальпацией или инъекцию. Псевдорадикулярная боль может возникнуть либо как предвестник протрузии диска, либо как резидуальный симптом после хирургического или консервативного лечения пролапса диска. Предположение о взаимосвязи между спинным мозгом и МФБС высказал А. Fischer (2002) [13]. Хронический болевой синдром с отраженной болью сопровождается сенсibilизацией сегмента спинного мозга, что включает: гипертонус околопозвоночных мышц на уровне данного сегмента; кожную гиперчувствительность в дерматоме, соответствующую этому сегменту; характер отраженной боли в дерматоме, связанный с данным сегментом; мышцы с активными МТЗ, иннервируемыми из этого сегмента спинного мозга (миотом); воспалительные изменения в соединительнотканых структурах, таких как сухожилия, исходящих из этого сегмента (склеротом). Частый фактор развития острой или обострения хронической вертеброгенной миофасциальной боли — одномоментная чрезмерная перегрузка на фоне длительной статической нагрузки, особенно в нефизиологичном положении.

Один из факторов, определяющих тенденцию к хронизации боли в спине, — разрушение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвонковые диски, так и межпозвонковые суставы

Сама по себе длительная статическая нагрузка способствует перегрузке и перерастяжению мышц. В этом случае можно говорить об активации болевых рецепторов, т. е. о ноцицептивной боли. Средние сроки восстановления и купирования ноцицептивной боли в данном случае не превышают 2–3 недель. Универсально эффективных методов лечения хронической боли в спине нет. Комплексный подход в лечении вертеброгенной миофасциальной боли включает воздействие на все уровни формирования патологического процесса: назначение анальгетиков, миорелаксантов, воздействие на вовлеченную мышцу с МТЗ (растяжение, массаж, тепло, рефлексотерапия, компрессы с димексидом и анестетиками) и локальную инъекционную терапию. Один из факторов, определяющих тенденцию к хронизации боли в спине, — разрушение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвонковые диски, так и межпозвонковые суставы. В этой связи в комплексном лечении мышечно-скелетной боли позвоночника может быть целесообразным применение препаратов, стимулирующих продукцию основных

компонентов хряща (прежде всего протеогликанов) в хондроцитах и тем самым способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани и восстановлению ее структуры. Таковы препараты с медленным структурно-модифицирующим действием (ПМСМД). Их использование может замедлить текущий дегенеративный процесс в позвоночнике и преодолевать тенденцию к хронизации боли в спине. Терапевтическое действие ПМСМД, на примере многолетнего опыта применения хорошо зарекомендовавшего себя препарата Алфлутоп, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата включает: противовоспалительное — угнетение активности провоспалительных и деструктивных факторов (ИЛ-6, ИЛ-8, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов), активных форм кислорода; обезболивающее — восстановление интерстициальной ткани и ткани суставного хряща; хондропротективное — предотвращает деструкцию макромолекулярных структур хрящевой ткани; трофическое — стимулирует синтез коллагена II типа, ингибирует гиалуронидазу, таким образом стимулируя синтез гиалуроновой кислоты. Эти эффекты более выражены при локальных путях введения пре-

парата — внутрисуставном, пери-артикулярном, внутримышечном, паравертебральном [14]. Наиболее важный аспект лечения миофасциальной боли — восстановление длины и эластичности пораженных мышц, что лучше всего достигается упражнениями на их растяжение (постизометрическая релаксация), кинезиотерапией и лечебной физкультурой. Тщательно подобранная программа комплекса физической нагрузки становится основой для функционального восстановления мышц при МФБС. Однако движения часто оказываются болезненными и могут привести к ухудшению сократительной способности мышц. Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) в МТЗ может подтвердить диагноз миофасциальной боли, а повторные инъекции могут значительно снизить чувствительность мышц. Лечение миофасциальной боли с помощью инъекции в МТЗ (миорелаксант, анестетик или «сухая игла») приводит к очевидному размягчению плотного тяжа. В комплексной терапии миофасциальной боли высокая значимость отводится локальным инъекциям в МТЗ по сравнению с обычным внутримышечным введением препаратов. Было проведено наблюдательное исследование эффективности Алфлутопа у пациентов с вертеброгенной миофасциальной болью. В исследование были включены 20 пациентов обоего пола с болезненным мышечным спазмом в паравертебральных мышцах области шейного и поясничного отдела позвоночника. Возраст больных колебался от 28 до 59 лет (в среднем 41,6±8,4 года), длительность заболевания от 6 месяцев до 8 лет. Все пациенты проходили клиническое обследование для постановки диагноза вертеброгенного миофасциального синдрома, который от-

Клиническая эффективность препарата Алфлутоп при паравертебральном введении с возможным последующим переходом на стандартное внутримышечное введение доказана в ряде исследований

несен к группе патологий опорно-двигательного аппарата (по МКБ-10 код патологии — M79.1). При оценке состояния МТЗ наряду с визуальной оценкой проводилось кинестезическое исследование с подсчетом индекса мышечного синдрома. Для оценки болевого синдрома по интерпретации утверждений самих пациентов использовали визуальную-аналоговую шкалу, предполагающую ассоциацию выраженности боли с длиной отрезка, указанного испытуемым между точками «боли нет» и «невыносимая, или максимальная боль». Вводимые дозы препарата Алфлутоп соответствовали рекомендуемым дозам локального введения при вертеброгенной люмбоишиалгии [15]. Алфлутоп вводили паравертебрально по 0,25 мл в 4 точки на уровне двух смежных сегментов (суммарно 1 мл) 2 раза в неделю, всего 5 процедур с последующим переходом на внутримышечное введение по 1 мл ежедневно 20 дней или по 2 мл через день, 10 инъекций на курс [16]. В ходе исследования пациентам разрешалось использование нестероидных противовоспалительных препаратов в постоянной дозировке.

Клиническое наблюдение проводили до введения препарата, в динамике перед очередной внутримышечной паравертебральной инъекцией Алфлутопа и по завершении полного курса инъекций Алфлутопа, включая внутримышечные инъекции в ягодичную область. Клинически положительная динамика состояния больных намечалась ко второй—третьей инъекции препарата, то есть к концу первой недели от начала лечения. К концу второй недели отмечалась тенденция восстановления плотности мышечной ткани. При оценке состояния скелетных мышц, наряду с визуальным осмотром, проводилось их кинестезическое исследование. Для количественного выражения полученных при исследовании данных использовали индекс мышечного синдрома (ИМС), определяемый суммой баллов (от 1 до 3) субъективных и объективных признаков: выраженность спонтанных болей, тонус мышц, болезненность мышцы, продолжительность болезненности и степень иррадиации болей при пальпации [17]. В норме ИМС равен 1 (у здорового человека тонус мышц соответствует 1 баллу).

До введения препарата индекс мышечного синдрома составил 15,4±2,5. К третьей инъекции величина ИМС снизилась до 9,1±2,2. Оценка ИМС к пятой инъекции выявила тенденцию к нормализации показателя и составила 5,1±1,9. Основу клинической картины составляет алгический синдром, и жалоба на боль была самой актуальной для всех пациентов с миофасциальным болевым синдромом. Боль локализовалась в зависимости от уровня расположения МТЗ, с характерной отраженной болью и локальным судорожным ответом. Пациенты жаловались на постоянную, ежедневную, монотонную боль ноющего, ломящего, давящего, распирающего, иногда вплоть до колющего характера. Уровень боли варьировал от умеренной раздражающей до истощающей. Боль — субъективное явление, поэтому трудно поддается объективной оценке. Для определения интенсивности боли пациенту предлагалось сделать отметку на визуальной аналоговой шкале в соответствии с баллами от 0 до 10, где 0 означал «нет боли», а 10 — «нестерпимая боль»; при необходимости, для облегчения передачи своих ощущений, больной использовал шкалу цветоделения. Интенсивность боли в покое по визуальной аналоговой шкале достигала в исходном состоянии 6,4±1,9 балла, снизилась к третьей инъекции и соответствовала по визуальной аналоговой шкале 4,6±1,7 балла. К пятой инъекции данный показатель составлял 2,9±0,8, что коррелировало с данными оценки индекса мышечного синдрома. По завершении полного курса лечения интенсивность боли в покое по визуальной аналоговой шкале не превышала 2 баллов. Клиническая эффективность препарата Алфлутоп при паравертебральном введении с возможным последующим переходом на стан-

дартное внутримышечное введение доказана в ряде исследований. Это позволяет рекомендовать Алфлутоп к широкому применению в клинической практике для лечения неспецифической скелетно-мышечной боли в спине. Инактивация миофасциальных триггеров путем инъекции с последующим пассивным растяжением пораженных мышц и устранением провоцирующих факторов, в частности коррекция двигательного стереотипа и предупреждение чрезмерных статических и динамических нагрузок, приводят к купированию вертебрального миофасциального синдрома.

Литература

1. Хабиров Ф.А., Хабирова Ю.Ф. Миофасциальная боль — современные проблемы диагностики и лечения в практике врача первичного звена // Практическая медицина. 2019. Т. 17. № 7. С. 8—16.
2. Freund B., Schwartz M. Post-traumatic myofascial pain of the head and neck // Curr. Pain Headache Rep. 2002. Vol. 6. № 5. P. 361—369.
3. Nijs J., De Meirleir K., Truyen S. Hypermobility in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary observation // J. Musculoskeletal Pain. 2004. Vol. 12. № 1. P. 9—17.
4. Rachlin E.S. Importance of trigger point management in orthopedic practice // Physical medicine & rehabilitation clinics of North America. 1997. Vol. 8. № 1. P. 171—177.
5. Gerwin R.D. Classification, epidemiology and natural history of myofascial pain syndrome // Curr. Pain Headache Rep. 2001. Vol. 5. № 5. P. 412—420.
6. Moldofsky H.K. Disordered sleep in fibromyalgia and related myofascial facial pain conditions // Dent. Clin. North. Am. 2001. Vol. 45. № 4. P. 701—713.
7. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. Рига, 1991. 341 с.
8. Левит К., Захсе Й., Янда В. Мануальная медицина (пер. с нем.). М.: Медицина, 1993. 511 с.
9. Попелянский Я.Ю., Богданов Э.И., Хабиров Ф.А., Фасхутдинов Р.Р., Хабиров Р.А. Роль нарушения нейротрофического контроля в формировании вертеброгенных невралгических и миодистрофических синдромов // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 1985. № 3. С. 333—337.
10. Кремер Ю. Заболевания межпозвонковых дисков. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 472 с.

11. Brügger A. Über vertebrale, radikuläre und pseudoradikuläre syndrome // Acta Rheumatologica Documenta Geigy. 1960. Vol. 18. P. 19.
12. Kellgren J.H. Preliminary account of referred pain arising from muscle // Brit. Med. Journal. 1938. Vol. 1. P. 325—327.
13. Fischer A. Functional diagnosis of musculoskeletal pain and evaluation of treatment results by quantitative and objective techniques // In: Rachlin E., Rachlin I., eds. Myofascial pain and fibromyalgia, 2nd Ed. St. Louis: Mosby, 2002. P. 145—173.
14. Левин О.С., Бадюкин В.В., Васенина Е.Е. Препараты с медленным структурно-модифицирующим действием при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии: возможности паравертебрального введения. Учебное пособие. Москва, 2018. 59 с.
15. Левин О.С., Олонин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004. № 4. С. 80—84.
16. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лила А.М. и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения // Современная ревматология. 2019. 13 (3):51—59.
17. Хабиров Ф.А., Хабиров Р.А. Мышечная боль. Казань: Книжный дом, 1995. 208 с.



4-е Штульмановские чтения Неврология в клинических примерах. Эта обманчивая неврология

30 ноября 2020, Москва



Председатель: О.С. Левин – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Документация по мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38

EEC Medical
Educational Event Coordinator



Opinion Leader «Золотой стандарт» — специальный проект Издательского дома «Лидер Мнений»

Новый формат подачи профессиональной информации для врачей — узких специалистов. В каждом выпуске только одна статья об инновационной авторской разработке, опыте внедрения новой технологии, методике, об оригинальном исследовании, о новом подходе к диагностике, лечению или реабилитации. Для публикации в «Золотом стандарте» нет ограничений по объему текста и количеству иллюстраций. Главное, чтобы материал соответствовал высокой планке: оптимальное сочетание методов и мероприятий, нацеленных на достижение наилучших результатов.

Герой обложки первого выпуска Opinion Leader «Золотой стандарт» — д. м. н., профессор, руководитель Центра патологии позвоночника НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, вице-президент Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) Сергей Васильевич Колесов. В статье представлен опыт применения технологии динамической хирургической коррекции сколиоза в отделении патологии позвоночника НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, где она впервые в России использована в клинической практике.

Электронная версия первого выпуска доступна на нашем сайте: www.opinionleaderjournal.com

КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10¹



УМЕНЬШАЕТ боль уже на второй неделе применения²

ЗАМЕДЛЯЕТ прогрессирование остеоартрита³

ВОССТАНАВЛИВАЕТ уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП⁴

1. Инструкция по применению медицинского препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.



BIOTENOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова д. 18. корп. 6
тел. +7(495)150-24-71, www.alflutop.ru
Для медицинских и фармацевтических конференций

alflutop.ru

ЗдоровьеСуставов.рф

РУП N012210/01

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ