

АДТИ 14/1
АХА-РЕСУРС МАР 01
#4 2021
ИРВ 14

ISSN 2226-0757

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



АТМОСФЕРА
Atmosphere

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ

ПЛЕКСАТРОН®

ИНЪЕКЦИОННЫЙ КОЛЛАГЕН I ТИПА



- 1** Купирует боль за счет укрепления суставов позвоночника и межпозвонковых дисков.
- 2** Безопасен в применении у коморбидных пациентов*.
- 3** Сохраняет и увеличивает обезболивающий эффект после окончания курса локальной инъекционной терапии**.



* Ottaviani M. Treatment of joint conditions with Guna Collagen Medical Devices - clinical study on 257 patients. *Physiological Regulating Medicine*. 2018; 3: 19-28.

** Corrado B., Mazzuocollo G., Liguori L., Chirico V., Costanzo M., Bonini I., Bove G., Curci L. Treatment of lateral epicondylitis with collagen injections: a pilot study. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2019; 9 (4): 584-589.

Содержание

Главный редактор

С.Н. Иллариошкин (Москва)

Заместители главного редактора

И.В. Литвиненко (Санкт-Петербург)

М.Ю. Мартынов (Москва)

М.М. Танащян (Москва)

Ответственный секретарь

С.А. Ключников (Москва)

Редакционный совет

Л.И. Волкова (Екатеринбург)

Е.И. Гусев (Москва)

З.А. Залялова (Казань)

С.В. Котов (Москва)

О.С. Левин (Москва)

С.А. Лихачев (Минск)

В.В. Машин (Ульяновск)

В.А. Михайлов (Санкт-Петербург)

М.Р. Нодель (Москва)

М.М. Одинак (Санкт-Петербург)

П.И. Пилипенко (Новосибирск)

М.А. Пирадов (Москва)

С.В. Прокопенко (Красноярск)

М.В. Путилина (Москва)

А.А. Скоромец (Санкт-Петербург)

А.И. Федин (Москва)

Н.В. Федорова (Москва)

К.Р. Чаудури (Лондон)

Н.Н. Яхно (Москва)

Выпускающий редактор

Г.В. Ходасевич

Корректор

К.И. Семенов

Обработка иллюстраций

К.И. Семенов

Воспроизведение любой части настоящего издания в любой форме без письменного разрешения издательства запрещено.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Учредитель/издатель:

ООО "Издательское предприятие "Атмосфера".

Почтовый адрес издательства:

127018 Москва, ул. Суцеский Вал, 5, стр. 15.

Сайт: <http://atm-press.ru>

Журнал "Нервные болезни"

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-70245 от 30 июня 2017 г.

Адрес редакции: 125367, Москва, Волоколамское

шоссе, 80, ФГБНУ "Научный центр неврологии".

Тел.: +7 (495) 490-20-43.

E-mail: klyushnikov@neurology.ru

По вопросам подписки обращаться

по e-mail: atm-press2012@ya.ru

По вопросам размещения рекламы обращаться

по e-mail: atm-press2012@ya.ru

Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море":

101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3,

<http://www.gruppa-more.ru/>

Тираж 6000 экз. Цена свободная

© 2021 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

Актуальные
вопросы
неврологии

- 3 Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции
И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

- 11 Болезнь Паркинсона в эпоху пандемии COVID-19
С.Н. Иллариошкин

Научный
обзор

- 20 Возможности репозиционирования флувоксамина для терапии COVID-19: обзор механизмов действия, исследований и рекомендаций
О.Н. Ткачёва, Ю.В. Котовская, М.А. Чердак, Э.А. Мхитарян, И.Г. Никитин

Лекции

- 30 Алгоритм выбора терапии когнитивных нарушений в современной клинической практике
В.Н. Шишкова

Клинический
опыт

- 36 Направления защиты головного мозга при операциях по поводу аортального стеноза у пациентов с цереброваскулярной болезнью
А.В. Рябцев, К.В. Китачев, Н.В. Цыган, И.В. Литвиненко

- 42 Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной структурной височной эпилепсией
Д.В. Петросян, Д.Н. Колачев, С.М. Шаркова, Е.И. Кремнева, О.В. Драгой, Е.Н. Михайлова, А.Л. Головтеев, А.А. Троицкий, А.О. Гуца, А.Г. Брутян

- 48 Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечного болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника
М.Ю. Максимова, Е.В. Герасимова

- 53 Открытое исследование эффективности и переносимости Плексатрона в лечении пациентов с болью в области нижней части спины (исследование ПАЛАЦИО)
И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Д.В. Чередниченко, П.Ю. Соседов

- 61 Клинико-психологический анализ пациентов с COVID-19. Показания к проведению психотропной терапии и психотерапевтической коррекции
Л.П. Соколова, А.И. Федин, М.Ш. Магомед-Зминов, В.И. Вечорко, А.В. Наговицин, В.Г. Пасько, С.А. Черняев, Е.А. Карачева, Е.И. Фролова

Система
координат

- 67 Возможности реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями новой коронавирусной инфекции. Роль нейротрофической терапии в реабилитационном процессе. Резолюция Форума экспертов
О.С. Левин, Д.Р. Хасанова, В.В. Машин, Ю.В. Каракулова, О.В. Курушина, Е.Ю. Антохин, Т.В. Решетова, М.В. Нестеров, М.Р. Бекузарова, Н.А. Корягина, С.М. Карпов, И.В. Черников

- 74 Междисциплинарный консенсус по локальному применению глюкокортикостероидов в реальной клинической практике
И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Е.А. Трофимов, М.С. Шостак, А.А. Бальберт, М.С. Паршин

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал входит в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС В ОБЪЕДИНЕННОМ КАТАЛОГЕ "ПРЕССА РОССИИ" Е38949

Contents

Editor-in-Chief

S.N. Illarionov (Moscow)

Deputy Editor-in-Chief

I.V. Litvinenko (St. Petersburg)

M.Yu. Martynov (Moscow)

M.M. Tanashyan (Moscow)

Executive Editor

S.A. Klyushnikov (Moscow)

Editorial Board

L.I. Volkova (Ekaterinburg)

E.I. Gusev (Moscow)

Z.A. Zalyalova (Kazan)

S.V. Kotov (Moscow)

O.S. Levin (Moscow)

S.A. Likhachev (Minsk)

V.V. Mashin (Ulyanovsk)

V.A. Mikhailov (St. Petersburg)

M.R. Nodel (Moscow)

M.M. Odina (St. Petersburg)

P.I. Pilipenko (Novosibirsk)

M.A. Piradov (Moscow)

S.V. Prokopenko (Krasnoyarsk)

M.V. Putilina (Moscow)

A.A. Skoromets (St. Petersburg)

A.I. Fedin (Moscow)

N.V. Fedorova (Moscow)

K.R. Chaudhuri (London)

N.N. Yakhno (Moscow)

Technical Editor

G.V. Khodasevich

Corrector

K.I. Semenov

Processing of Illustrations

K.I. Semenov

Reproduction of any part of this publication in any form without written permission of the publisher is prohibited. Editorial opinion may not reflect the views of the authors of published materials.

Responsibility for the content of advertising, advertisers are.

Founder/publisher: LLC "Atmosphere".

Postal address of publisher:

127018, Moscow, Suschevsky Val, 5, bldg 15.

Site: <http://atm-press.ru>

The journal "Nervous Diseases"

Certificate of registration of mass media

PI № FS77-70245 on June 30, 2017

Editorial Office: 125367, Moscow, Volokolamsk Highway

80, FSBSI "Scientific Center of Neurology".

Tel.: +7 (495) 490-20-43.

E-mail: klyushnikov@neurology.ru

Regarding subscription, please contact us by e-mail:

atm-press2012@ya.ru

For advertising, please contact us by e-mail:

hatmo@atmosphere-ph.ru

Printed in LLC "Group of Companies Sea".

101000 Moscow, Kholodivskiy pereulok, 7-9, bldg 3.

<https://tipografiya-more.tiu.ru>

Circulation 6000 copies. Free price

© 2021 LLC "Atmosphere"

Topics
of Interest
in Neurology

- 3 Prospects for the Development of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation
I.S. Bakulin, A.G. Poidasheva, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, and M.A. Piradov

- 11 Parkinson's Disease in the Era of the COVID-19 Pandemic
S.N. Illarionov

- Review 20 Opportunities for Repositioning Fluvoxamine for COVID-19 Therapy: Review of Mechanisms of Action, Clinical Trials, and Guidelines
O.N. Tkacheva, Yu.V. Kotovskaya, M.A. Cherdak, E.A. Mkhitarian, and I.G. Nikitin

- Lectures 30 Algorithm for Choice of Treatment for Cognitive Impairment in Current Clinical Practice
V.N. Shishkova

- Clinical Experience 36 Management of Brain Protection in Aortic Stenosis Surgery in Patients with Cerebrovascular Disease
A.V. Ryabtsev, K.V. Kitachev, N.V. Tsygan, and I.V. Litvinenko

- 42 Results of Surgical Treatment of Patients with Drug-resistant Structural Temporal Lobe Epilepsy
D.V. Petrosyan, D.N. Kopachev, S.M. Sharkova, E.I. Kremneva, O.V. Dragoi, E.N. Mikhailova, A.L. Golovtsev, A.A. Troitsky, A.O. Gushcha, and A.G. Broutian

- 48 Differential Approach to the Treatment of Musculoskeletal Pain Syndrome in the Lumbosacral Spine
M.Yu. Maksimova and E.V. Gerasimova

- 53 Open-label Trial of the Efficacy and Tolerability of Plexathron in the Treatment of Patients with Low Back Pain (PALAZIO study)
I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov, D.V. Cherednichenko, and P.Yu. Sosedov

- 61 Clinical Assessment and Psychological Analysis of Patients with COVID-19. Indications for Psychotropic Therapy and Psychotherapeutic Correction
L.P. Sokolova, A.I. Fedin, M.Sh. Magomed-Eminov, V.I. Vechorko, A.V. Nagovitsin, V.G. Pasko, S.A. Chernyaev, E.A. Karacheva, and E.I. Frolova

- Coordinate System 67 Opportunities in Rehabilitation of Patients with Neurological Manifestations and Consequences of the Novel Coronavirus Infection. Role of Neurotrophic Therapy in the Rehabilitation Process. Resolution of the Forum of Experts
O.S. Levin, D.R. Khasanova, V.V. Mashin, Yu.V. Karakulova, O.V. Kurushina, E.Yu. Antokhin, T.V. Reshetova, M.V. Nesterova, M.R. Bekuzarova, N.A. Koryagina, S.M. Karpov, and I.V. Chernikova

- 74 Interdisciplinary Consensus on the Local Use of Glucocorticoids in Actual Clinical Practice
I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov, E.A. Trofimov, M.S. Shostak, A.A. Baibert, and M.S. Parshin

The journal is included in the core List of leading peer-reviewed journals where applicants for science degree of doctor and candidate of medical sciences should publish the main results of their researches.

The journal is included in the core of the Russian Science Citation Index (RSCI).

Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции

*И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, Д.Ю. Лагода,
Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – интенсивно развивающийся метод неинвазивной нейромодуляции. Клиническое применение терапевтической ТМС ограничено недостаточной эффективностью и выраженной вариабельностью эффекта. Основной целью настоящего обзора являлся анализ новых перспективных подходов к повышению эффективности терапевтической ТМС. Значительным достижением последних лет является внедрение в клиническую практику новых протоколов ТМС, среди которых необходимо выделить стимуляцию тета-вспышками. В экспериментальных работах установлено, что стимуляция тета-вспышками является высокоскоростным методом индукции синаптической пластичности. Эффективность этого протокола стимуляции в клинических условиях отмечена в ряде исследований, в частности у пациентов с депрессией и спинальной спастичностью. Одним из ведущих направлений исследований в области терапевтической ТМС является поиск подходов к персонализации параметров стимуляции. Использование нейронавигационных систем позволяет проводить таргетную стимуляцию мозга с возможностью контроля локализации, направления и интенсивности индуцируемого электрического поля. Разрабатываются подходы, направленные на персонализацию частоты стимуляции с учетом осцилляторной активности. Перспективным направлением является разработка технологии неинвазивной стимуляции мозга с применением принципа замкнутого контура, позволяющего синхронизировать стимуляцию с эндогенной нейрональной активностью. В последние годы показана возможность идентификации целого ряда предикторов эффективности ТМС, которые могут использоваться для выявления потенциальных респондеров, а также для выделения подгрупп (кластеров) пациентов с различным ответом на стимуляцию. Активно изучается эффективность комбинации ТМС с когнитивным тренингом, психотерапией и различными методами двигательной нейрореабилитации. Проведение комбинированной терапии может позволить оптимизировать эффект ТМС за счет контроля нейрональной активности в таргетной области мозга или соответствующих нейрональных сетях. Дальнейшее развитие и внедрение этих направлений в клиническую практику могут значительно повысить эффективность применения ТМС и открыть новую страницу персонализированной терапевтической нейромодуляции в лечении болезней мозга.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, неинвазивная стимуляция мозга, нейромодуляция, персонализация, предикторы.

Введение

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является интенсивно развивающимся методом неинвазивной стимуляции мозга, который нашел широкое применение как в клинической практике, так и при проведении фундаментальных исследований [1, 2]. Применение ТМС в терапевтических целях берет начало с середины 1990-х годов, когда были получены первые данные об эффективности этого метода при депрессии [3–5]. С тех пор проведены сотни клинических исследований, направленных на изучение эффективности ТМС при самых различных заболеваниях [6, 7].

ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

Илья Сергеевич Бакулин – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения нейрореабилитации и физиотерапии.

Александра Георгиевна Пойдашева – мл. науч. сотр., врач-невролог отделения нейрореабилитации и физиотерапии.

Дмитрий Юрьевич Лагода – мл. науч. сотр., врач-невролог отделения нейрореабилитации и физиотерапии.

Наталья Александровна Супонева – докт. мед. наук, чл.-корр. РАН, зав. отделением нейрореабилитации и физиотерапии.

Михаил Александрович Пирадов – акад. РАН, директор Центра.

Контактная информация: Бакулин Илья Сергеевич, bakulin@neurology.ru

Основанием для применения ТМС в терапевтических целях является способность ряда протоколов стимуляции оказывать долговременный нейромодулирующий эффект, сохраняющийся при повторном проведении стимуляции в течение дней, недель и месяцев [1]. Хотя точные механизмы эффекта ТМС на разных уровнях остаются предметом исследований, считается, что в основе терапевтических эффектов этого метода лежит прежде всего влияние на синаптическую пластичность [2, 8, 9].

В настоящее время основным ориентиром в области клинического применения терапевтической ТМС являются рекомендации группы европейских экспертов, впервые опубликованные в 2014 г. и обновленные в 2020 г. [6, 7]. В основе этих рекомендаций лежит критическое рассмотрение результатов клинических исследований по применению протоколов ритмической ТМС (рТМС) у пациентов с различными заболеваниями или синдромами. Все исследования делятся на 4 класса в зависимости от количества включенных пациентов и качества дизайна. В зависимости от количества и качества исследований различного класса для каждого клинического показания определяется уровень достоверности доказательств эффективности или неэффективности того или иного протокола рТМС.

Рекомендации по терапевтическому применению rTMS [7]

Уровень доказательности эффекта	Нозология	Протокол и мишень
А – определенно эффективно	Депрессия	ВЧ левой ДЛПФК Глубокая ВЧ правой ДЛПФК
	Невропатическая боль	ВЧ М1 контралатерально стороне боли
В – вероятно эффективно	Постинсультный парез (до 6 мес)	НЧ М1 контралатерально очагу
	Постинсультный парез (до 6 мес)	ВЧ М1 ипсилатерально очагу
	Постинсультная афазия	НЧ правой НЛИ
	Фибромиалгия	ВЧ левой М1
	Депрессия	ВЧ левой ДЛПФК НЧ правой ДЛПФК НЧ правой ДЛПФК + ВЧ левой ДЛПФК сTBS правой ДЛПФК + iTBS левой ДЛПФК
	Болезнь Паркинсона (моторная симптоматика)	ВЧ М1 билатерально
	Болезнь Паркинсона (депрессия)	ВЧ левой ДЛПФК
	Рассеянный склероз (спинальная спастичность)	iTBS М1 ног билатерально
	ПТСР	ВЧ правой ДЛПФК
	КРБС I	ВЧ М1 контралатерально стороне боли
С – возможно эффективно	Постинсультный парез (более 6 мес)	НЧ М1 контралатерально очагу
	Постинсультный неглект-синдром	сTBS теменной коры слева
	Фокальная эпилепсия	НЧ эпилептического фокуса
	Болезнь Альцгеймера	ВЧ мультифокусная в комбинации с когнитивным тренингом: ДЛПФК билатерально; теменная кора билатерально Зона Брока Зона Вернике
	Обсессивно-компульсивное расстройство	НЧ правой ДЛПФК
	Слуховые галлюцинации при шизофрении	НЧ левой ВТЗО
	Негативная симптоматика при шизофрении	ВЧ левой ДЛПФК
	Тиннитус	НЧ левой (или контралатеральной шуму) слуховой коры
	Аддикция	ВЧ левой ДЛПФК

Обозначения: ВТЗО – височно-теменно-затылочная область, ВЧ – высокочастотная стимуляция, ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора, КРБС I – комплексный регионарный болевой синдром I типа, М1 – первичная моторная кора, НЛИ – нижняя лобная извилина, НЧ – низкочастотная стимуляция, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство, сTBS – continuous theta burst stimulation (стимуляция непрерывными тета-всплесками), iTBS – intermittent theta burst stimulation (стимуляция интермиттирующими тета-всплесками).

При составлении рекомендаций большое внимание уделяется воспроизводимости результатов в исследованиях, проведенных в разных центрах независимыми группами. Этот аспект отражает сложности стандартизации применения терапевтической ТМС с учетом наличия различных моделей стимуляторов и большого количества параметров протоколов стимуляции. В таблице представлены протоколы стимуляции (мишень, частота) для разных клинических показаний с указанием уровня достоверности доказательств эффективности. Важно учитывать, что представленный уровень достоверности отражает разную уверенность в наличии эффекта стимуляции, отличного от плацебо, но не определяет клиническую значимость эффекта и тем более место и роль ТМС в лечении различных заболеваний [7].

Основной проблемой в области терапевтического применения ТМС является большая вариабельность нейрофи-

зиологического и клинического эффекта стимуляции [2, 7, 9–13]. Даже у здоровых добровольцев ТМС далеко не всегда оказывает прогнозируемый нейрофизиологический эффект [12]. Поиск источников вариабельности эффекта и разработка новых подходов к более прецизионной и эффективной стимуляции являются на сегодняшний день ведущим направлением исследований в области применения ТМС. Основной целью настоящего обзора являлся анализ новых перспективных подходов к повышению эффективности терапевтической ТМС.

Новые протоколы стимуляции

Важным направлением исследований в области терапевтического применения ТМС в последние годы является разработка и изучение новых протоколов стимуляции. В рамках этого направления в первую очередь необходимо выделить стимуляцию тета-всплесками (theta burst

stimulation, TBS) [14–17]. Концепция TBS взята из экспериментальных исследований на срезах гиппокампа крыс. В этих исследованиях было установлено, что стимуляция вспышками стимулов, повторяемыми с частотой 5 Гц, обладает способностью индуцировать более выраженную долговременную потенциацию (ДВП) по сравнению со стандартной высокочастотной тетанической стимуляцией [18].

В стандартном протоколе TBS используются вспышки, предъявляемые с частотой 5 Гц и включающие в свой состав по 3 стимула, предъявляемых с частотой 50 Гц [19]. Интенсивность стимуляции составляет 80% от активного моторного порога. Вспышки могут предъявляться постоянно на протяжении 20 или 40 с (стимуляция постоянными тета-вспышками – continuous TBS, cTBS) или в интерmittирующем режиме – по 2 с, с интервалом 8 с, суммарно в течение 190 с (стимуляция интерmittирующими тета-вспышками – intermittent TBS, iTBS) [17, 19].

При оценке нейрофизиологических эффектов на первичную моторную кору было выявлено, что cTBS вызывает индукцию процессов, сходных с долговременной депрессией (ДВД), и приводит к уменьшению амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО) после стимуляции. iTBS, напротив, индуцирует сходные с ДВП процессы и сопровождается увеличением амплитуды ВМО [14, 17, 20]. Уникальной особенностью TBS является значительная продолжительность эффекта после относительно короткого периода стимуляции. По данным количественного обзора, cTBS в течение всего лишь 40 с приводит к супрессии активности первичной моторной коры, продолжающейся до 50 мин после прекращения стимуляции. iTBS в течение 190 с приводит к увеличению возбудимости первичной моторной коры на протяжении 60 мин [20]. Необходимо отметить, что классическое дихотомическое разделение нейрофизиологических эффектов iTBS и cTBS весьма условно и показано прежде всего для первичной моторной коры [14, 17].

Нейрофизиологические эффекты TBS имеют преимущественно корковое происхождение и связаны с глутаматергической системой и механизмами нейропластичности [14, 17]. В частности, выявлено, что введение мемантина – антагониста NMDA-рецепторов глутамата (NMDA – N-метил-D-аспартат) – нивелирует эффект как cTBS, так и iTBS [21]. В эксперименте через 24 ч после iTBS наблюдалось увеличение экспрессии NTRK2 (нейротрофическая рецепторная тирозинкиназа 2-го типа) и MAPK9 (митоген-активируемая протеинкиназа 9) – маркеров синаптической пластичности [22].

Для объяснения разнонаправленного дихотомического эффекта iTBS и cTBS предложена 3-этапная теоретическая модель [23]. Согласно этой модели, в качестве триггерного фактора эффекта TBS на I этапе может выступать постсинаптический приток ионов кальция. На II этапе ионы кальция участвуют в активации “тормозящих” и “активирующих” протеинкиназ. На III этапе эти активированные протеинкиназы участвуют в обеспечении долговременных измене-

ний синаптической пластичности. Направленность эффекта зависит от паттерна и уровня триггерного фактора (ионы кальция), при этом быстрый приток ионов кальция приводит к фасилитации и индукции ДВП, а медленный и более продолжительный – к ингибированию и индукции ДВД. Важно отметить, что при проведении как iTBS, так и cTBS, вероятно, имеет место сочетание активирующего и ингибирующего эффектов, однако в случае iTBS преобладает активация, а в случае cTBS – ингибирование [17, 23, 24].

В последние годы активно изучается эффективность применения TBS при различных неврологических и психиатрических заболеваниях [17]. Наиболее убедительные данные к настоящему времени получены в отношении депрессии и спастичности при рассеянном склерозе. При депрессии в крупном исследовании, включавшем более 400 пациентов, iTBS не уступала по эффективности высокочастотной (10 Гц) рTMC – протоколу, одобренному FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США). При этом 1 сессия iTBS длилась примерно 3 мин, а 1 сессия высокочастотной рTMC – 37,5 мин [25]. Отмечена эффективность комбинации iTBS левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) и cTBS правой ДЛПФК [26–29]. В ряде работ показана эффективность iTBS в отношении уменьшения выраженности спастичности у пациентов с рассеянным склерозом [30–32]. В исследовании, включавшем пациентов со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, как стандартная высокочастотная рTMC, так и iTBS области коркового представительства мышцы ноги оказывали статистически значимый антиспастический эффект, однако эффект iTBS длился дольше, сохраняясь как минимум 3 мес после завершения курса стимуляции [32].

Среди перспективных, но пока недостаточно изученных протоколов стимуляции необходимо отметить *квадрипульсную стимуляцию* (quadripulse stimulation, QPS), при которой вспышки, состоящие из 4 стимулов, предъявляются каждые 5 с в течение 30 мин. Межстимульный интервал составляет 5 мс (QPS5) или 50 мс (QPS50) [33, 34]. QPS5 первичной моторной коры приводит к увеличению амплитуды ВМО, а QPS50 – к ее уменьшению [35]. Предполагается, что эффект QPS связан прежде всего с механизмами метапластичности [34]. Среди потенциальных преимуществ QPS необходимо отметить высокую продолжительность эффекта (несколько часов) и относительно низкую вариабельность [34, 36, 37]. В целом QPS может рассматриваться как один из самых мощных инструментов индукции нейропластических изменений при транскраниальной стимуляции [34]. В большинстве исследований QPS проводилась у здоровых добровольцев. В нескольких небольших исследованиях показано, что QPS может быть эффективной при депрессии и постинсультных двигательных нарушениях [34]. Безопасность и эффективность QPS у пациентов с различными заболеваниями нервной системы нуждаются в подтверждении в будущих исследованиях.

Персонализация стимуляции

Персонализация выбора мишени для стимуляции

Перспективным и активно развивающимся направлением является персонализация выбора мишени для стимуляции. В настоящее время мишень для стимуляции не моторных зон коры в большинстве случаев локализуется относительно внешних ориентиров (например, в соответствии с локализацией электродов для электроэнцефалографии (ЭЭГ) "10–20%") или первичной моторной коры. Например, мишень для стимуляции в ДЛПФК может быть локализована на 5 или 6 см кпереди от "горячей точки" для мышцы кисти в первичной моторной коре либо в области локализации электродов F3(4) или F5 [38–41]. Такой подход не учитывает индивидуальные структурные или функциональные особенности головного мозга пациентов. Например, при использовании правила "+5 см" более чем в половине случаев мишень для стимуляции устанавливается за пределами ДЛПФК [42].

Для решения этой проблемы предлагается персонализированный выбор мишени для стимуляции на основании индивидуальных данных структурной или функциональной нейровизуализации. С технической точки зрения для реализации такого подхода требуется применение нейронавигационных систем, обеспечивающих интерактивную 3D-навигацию по модели головного мозга конкретного пациента [43, 44]. Для навигации могут использоваться как структурные данные (например, магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме T1-MPR (multiplanar reconstruction – мультипланарная реконструкция)), так и наложенные на них данные функциональной нейровизуализации (функциональная МРТ (фМРТ) с парадигмами, фМРТ покоя, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и т.д.) [45, 46]. Современные достижения в области моделирования позволяют определить направление и расчетную напряженность индуцируемого электрического поля в ткани мозга с учетом локализации и положения катушки [47]. По данным исследования, проведенного A.T. Sack et al., навигация по индивидуальным данным фМРТ позволяет увеличить эффект по сравнению с навигацией по групповым данным фМРТ, структурной МРТ и внешним ориентирам (локализация электродов по системе "10–20%") [48].

Использование нейровизуализационных данных для выбора мишени для стимуляции особенно актуально для таких областей коры, как ДЛПФК с ее относительно большими размерами, гетерогенностью и сложной функциональной организацией. В связи с этим теоретически может быть крайне важным, какая именно область в пределах ДЛПФК выбирается в качестве мишени для стимуляции [41].

При выборе мишени для стимуляции на основании результатов функциональной нейровизуализации могут использоваться как индивидуальные, так и групповые данные. В последнем случае у всех пациентов используется одинаковая мишень для стимуляции (задаваемая, например, координатами в пространстве MNI (Montreal Neurological

Institute – Монреальский неврологический институт)), полученная при групповом анализе данных, при этом полностью игнорируются индивидуальные анатомо-физиологические особенности [41]. Обеспечить персонализированный выбор мишени для стимуляции можно при использовании индивидуальных данных, однако при этом остро встает характерная для фМРТ проблема, связанная с низким отношением сигнал–шум и недостаточной воспроизводимостью результатов на индивидуальном уровне [41, 47].

К настоящему времени эффективность навигационной ТМС с персонализированным выбором мишени для стимуляции изучалась в нескольких исследованиях. Наибольшее количество исследований в этой области проведено при депрессии. Мишень для стимуляции при депрессии определялась на основании данных структурной МРТ, ПЭТ, фМРТ с когнитивной парадигмой и фМРТ покоя [41, 49]. Как минимум в двух крупных работах наблюдалось отсутствие преимуществ навигационной ТМС (по данным структурной МРТ) перед стандартным подходом к выбору мишени для стимуляции [38, 50]. В ряде исследований в качестве мишени для стимуляции выбиралась область в пределах левой ДЛПФК с максимально выраженным гипометаболизмом по данным ПЭТ, однако в этих исследованиях также не было выявлено преимуществ такого подхода по сравнению со стандартным выбором мишени для стимуляции [39, 51, 52]. Отрицательные результаты также были получены в исследовании, в котором сравнивалась имитация стимуляции и фМРТ-направленная высокочастотная ТМС с выбором мишени на основании пика активации при выполнении задания n-back [53].

Наиболее перспективными выглядят результаты серии работ, в которых в качестве мишени для стимуляции выбиралась область в пределах левой ДЛПФК с максимальной негативной функциональной связностью с субгенуальной поясной корой по данным фМРТ покоя [54]. Этот подход основан на полученных данных о прямой корреляции величины антидепрессивного эффекта рТМС и функциональной связности стимулируемого участка с субгенуальной поясной корой [41, 55, 56]. В нескольких небольших исследованиях была отмечена эффективность высокочастотной рТМС с персонализированным выбором мишени для стимуляции по данным анализа функциональной связности, однако в этих исследованиях не проводилось прямого сравнения персонализированного и стандартного подходов [57–60]. Следует отметить, что в некоторых из этих исследований была выявлена высокая эффективность рТМС с персонализированным подбором мишени для стимуляции. Например, в нерандомизированном исследовании E.J. Cole et al. доля респондеров при проведении персонализированной iTBS составила 90%, при этом у всех респондеров наступала ремиссия заболевания (эффективность данного протокола также может быть связана с неоднократным повторением сессий стимуляции в течение 1 дня и очень большим суммарным количеством стимулов) [60]. Прямое сравнение эффективности высокочастотной рТМС с пер-

сонализированным по данным фМРТ покоя и стандартным подбором мишени для стимуляции было проведено в пилотном рандомизированном исследовании А.Г. Пойдашевой и соавт. [61]. В этом исследовании не было выявлено статистически значимых различий между группами по величине антидепрессивного эффекта после 10 и 20 сессий стимуляции. Однако в группе с персонализированным подбором мишени для стимуляции наблюдалось наступление антидепрессивного эффекта через 10 сессий стимуляции [61]. Таким образом, по данным этой работы, персонализированный выбор мишени для стимуляции может ускорять наступление антидепрессивного эффекта рТМС.

В отношении других нозологий необходимо отметить, что многими коллективами предпринимаются попытки разработать подходы к персонализированному подбору мишени для стимуляции на основании структурной и функциональной нейровизуализации. Среди исследований с применением навигации по данным структурной МРТ следует в первую очередь отметить отрицательные результаты крупнейшего до настоящего времени исследования, в котором не было выявлено различий в эффекте на двигательную функцию руки низкочастотной рТМС моторной коры непораженного полушария и имитации стимуляции с помощью sham coil ("фальшивая катушка") у пациентов, перенесших инсульт [62]. Персонализированный подход к выбору мишени для стимуляции на основании функциональной нейровизуализации описан, например, при шизофрении, обсессивно-компульсивных нарушениях, черепно-мозговой травме, нарушениях пищевого поведения и других заболеваниях [63–66]. Тем не менее до настоящего времени однозначных данных о преимуществе персонализированного подхода перед стандартным в отношении клинической эффективности не получено. Во многом это может быть связано с отсутствием крупных рандомизированных исследований, в которых проводилось бы прямое сравнение разных подходов к выбору мишени для стимуляции. Большое значение также может иметь дальнейшее технологическое развитие нейровизуализационных методов и подходов к обработке и анализу данных.

Персонализация частоты стимуляции

Кроме персонализации выбора мишени для стимуляции предпринимаются также попытки подбора частоты стимуляции на основании индивидуальной частоты эндогенных осцилляций. С физиологической точки зрения осцилляции представляют собой колебания нейрональной активности, основным источником которых является ритмически синхронизированная синаптическая нейротрансмиссия. Осцилляции отражают функциональное состояние нейрональных сетей и поддерживают многие процессы, включая моторный контроль, память, сон и т.д. [67–69]. Нарушения осцилляторной активности выявляются при многих заболеваниях мозга, что делает актуальной разработку подходов к коррекции их нарушений [69–71].

Большое значение для исследований в этой области имеет работа G. Thut et al., в которой было показано, что рТМС усиливает локальные осцилляции на частоте стимуляции [72]. Это открывает возможности для применения ТМС с целью усиления или нормализации эндогенной осцилляторной активности. Наиболее простым и технически доступным подходом в этой области является персонализация частоты стимуляции на основании частоты осцилляторной активности определенного диапазона [73, 74]. Например, при депрессии, с учетом наличия фронтальной асимметрии альфа-ритма, возможно применение вместо стандартного протокола стимуляции с частотой 10 Гц персонализированного протокола с частотой стимуляции, соответствующей индивидуальной частоте альфа-ритма [74]. В то же время в нескольких исследованиях у пациентов с депрессией не было выявлено преимуществ персонализированного подбора частоты для стимуляции [75–77]. Особо следует подчеркнуть отрицательные результаты крупного рандомизированного исследования NND-3001, в котором, однако, использовался особый прибор для низкочастотной синхронизированной ТМС [77]. Вместе с тем у пациентов с шизофренией применение персонализированной по частоте альфа-ритма стимуляции было более эффективным в отношении уменьшения негативной симптоматики [78, 79]. Разрабатываются более сложные подходы для персонализации частоты стимуляции, основанные, например, на анализе фазно-амплитудного сопряжения во время выполнения специфического задания [80].

В целом необходимо отметить, что данное направление персонализации ТМС остается недостаточно изученным. Для подтверждения эффективности персонализированного подбора частоты стимуляции необходимо проведение дальнейших исследований [74].

Стимуляция, зависящая от состояния мозга

Одно из многообещающих направлений исследований в области терапевтической стимуляции мозга связано со стимуляцией, зависящей от состояния мозга (brain state dependent brain stimulation, BSDBS), которая также называется стимуляцией в замкнутом контуре (closed-loop stimulation) или фазозависимой стимуляцией [81–84]. Основная идея этого подхода заключается в следующем. При стандартной стимуляции, не учитывающей эндогенную осцилляторную активность, стимулы предъявляются во время разных физиологических микросостояний мозга. В результате этого наблюдается высокая вариабельность эффекта отдельных стимулов, что приводит в итоге к слабому суммарному эффекту стимуляции. При фазозависимой стимуляции стимулы или серии стимулов предъявляются в заранее predetermined фазы эндогенной осцилляторной активности (например, негативный или позитивный пик сенсомоторного μ -ритма), соответствующие определенным физиологическим микросостояниям мозга. Использование такого подхода может обеспечить более сильный и менее вариабельный эффект стимуляции [82, 85]. Идея

фазозависимой стимуляции была транслирована из экспериментальных исследований. Например, в условиях *in vitro* на нейронах гиппокампа было установлено, что фаза тета-осцилляций в момент предъявления серии из 4 стимулов с частотой 100 Гц определяет направление нейропластических изменений – индукцию ДВП или ДВД [86, 87].

Если говорить упрощенно, BSDBS включает 3 этапа: 1) запись ЭЭГ; 2) анализ ЭЭГ в режиме реального времени с миллисекундным временным разрешением; 3) синхронизация ТМС-стимула predetermined фазам эндогенных осцилляций, идентифицированными при анализе ЭЭГ. Технические и программные решения для обеспечения BSDBS к настоящему времени предложены разными исследовательскими группами [88–90].

Первое значительное подтверждение эффективности BSDBS было получено в исследовании группы ученых из Тюбингенского университета (Германия) под руководством проф. U. Ziemann. В качестве триггера для предъявления ТМС-стимулов выступал позитивный или негативный пик эндогенного сенсомоторного мю-ритма, определяемый при анализе ЭЭГ в режиме реального времени. В рамках этого исследования было сделано 2 важнейших вывода: 1) негативный и позитивный пики сенсомоторного мю-ритма соответствуют высоко- и низковозбудимому состоянию корковых мотонейронов, так как при стимуляции во время негативного пика регистрируются ВМО со статистически значимо большей амплитудой по сравнению со стимуляцией во время позитивного пика; 2) рТМС триплетами стимулов с частотой 100 Гц приводит к индукции процессов, сходных с ДВП (увеличение амплитуды ВМО), только при стимуляции во время негативного пика (соответствует высоковозбудимому состоянию). При стимуляции во время позитивного пика (соответствует низковозбудимому состоянию), как и при случайной стимуляции, статистически значимого эффекта рТМС на возбудимость моторной коры выявлено не было [82]. В более позднем исследовании на здоровых добровольцах было показано, что от фазы сенсомоторного ритма зависит эффект классического протокола “ингибирующей” низкочастотной (1 Гц) рТМС. “Ожидаемый” ингибирующий эффект низкочастотной рТМС был выявлен только при стимуляции во время позитивного пика мю-ритма, соответствующего низковозбудимому состоянию. Случайная относительно фазы мю-ритма стимуляция приводила лишь к тенденции к уменьшению амплитуды ВМО, а стимуляция во время негативного пика – к тенденции к увеличению амплитуды ВМО [91].

Среди ограничений такого подхода необходимо отметить сложность выделения мю-ритма у некоторых пациентов, особенно при наличии повреждения моторной коры. Тем не менее S.J. Hussain et al. показали возможность применения описанной выше методики стимуляции у пациентов с инсультом [85]. При стимуляции других регионов коры могут использоваться другие варианты эндогенной осцилляторной активности. Например, описано применение синхронизированной по негативной фазе альфа-ритма

высокочастотной рТМС левой ДЛПФК у пациентов с депрессией, при этом отмечено, что только такой протокол, но не случайная высокочастотная рТМС и стандартная iTBS, оказывает нейромодулирующий эффект на осцилляторную активность префронтальной коры [92].

Безусловно, результаты представленных исследований позволяют по-новому взглянуть и на вариабельность нейробиологического эффекта рТМС (которая как минимум отчасти может объясняться случайностью предъявления стимулов относительно фазы эндогенных осцилляций), и на традиционные представления об ингибирующем и активирующем эффекте низко- и высокочастотной рТМС соответственно. Подтверждение эффективности BSDBS в крупных рандомизированных исследованиях в будущем может без преувеличения открыть новую эру терапевтической нейромодуляции.

Поиск предикторов эффективности

Активно развивающимся направлением исследований является поиск предикторов (предиктивных биомаркеров) эффективности ТМС [10, 93]. Данная концепция предполагает выделение групп пациентов в рамках нозологии с различной эффективностью одного и того же протокола стимуляции. В самом простом случае с помощью предикторов эффективности всех пациентов с какой-либо нозологией можно разделить на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия эффекта изучаемого протокола. В более сложных случаях с помощью предикторов возможно выделение нескольких кластеров (клинических фенотипов или подгрупп) в рамках одной нозологической формы, при этом для каждого кластера возможно определение наиболее эффективного протокола стимуляции.

Наиболее хорошо изучены предикторы эффективности ТМС при депрессии. В систематическом обзоре S.K. Kar предложено выделять следующие группы предикторов эффективности ТМС при депрессии [93]:

- нейробиологические (наличие определенных полиморфизмов генов *BDNF* и *5-HTTLPR*, концентрация лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сыворотке крови и др.);
- нейровизуализационные (объем и метаболизм глюкозы в передней поясной извилине, метаболизм в левой ДЛПФК, функциональная связность между префронтальной корой и стриатумом и др.);
- электрофизиологические (мощность альфа-ритма над теменно-височной корой до лечения и др.);
- связанные с методологией проведения ТМС (количество сессий, количество стимулов, интенсивность стимуляции);
- другие (продолжительность депрессивного эпизода, терапия антидепрессантами во время проведения ТМС, наличие психотических проявлений, возраст и др.).

Необходимо отметить, что, несмотря на наличие многочисленных исследований в этой области, внедрение их результатов в реальную клиническую практику довольно

затруднительно, учитывая разнообразие и большое количество выявленных положительных и отрицательных предикторов. Дополнительного изучения требует клиническая значимость выявленных предикторов. Большое значение для повышения эффективности исследований в этой области может иметь применение машинного обучения [94–96]. Перспективным подходом может быть создание предиктивных моделей различной степени сложности, включающих в анализ несколько различных предикторов с учетом их значимости.

Активно разрабатываются более сложные подходы в области поиска предикторов эффективности ТМС, основанные на кластеризации пациентов – выделении подгрупп (фенотипов) в рамках одного заболевания на основании сходства клинических, нейровизуализационных или иных биомаркеров [11]. Это направление служит ответом на совершенно явное противоречие между современными данными о гетерогенности заболеваний головного мозга и применением у всех пациентов жестко детерминированных протоколов стимуляции.

Одним из наиболее ярких исследований в этой области является работа A.T. Drysdale et al. [97]. В большой выборке пациентов с депрессией ($n = 1188$) авторы выделили 4 нейрофизиологических подтипа (биотипа) с различными паттернами нарушений коннективности в стриарной и лобно-теменной нейрональных сетях. Было установлено, что выделенные биотипы связаны с различными профилями клинических проявлений. При анализе эффективности высокочастотной рТМС левой ДЛПФК в выборке из 124 пациентов были выявлены статистически значимые различия в зависимости от биотипа. Например, снижение суммарного балла по HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression – шкала оценки депрессии Гамильтона) на 25% и более наблюдалось в 82,5% случаев при биотипе 1 и в 25,0% случаев при биотипе 2. Более того, анализ коннективности и определение биотипа позволяют с достаточно высокой точностью (89,6%) предсказывать эффективность рТМС [97]. Следующим шагом может быть определение для каждого биотипа или каждой группы симптомов наиболее эффективного протокола стимуляции [98].

Другим ярким примером является разработка предикторов эффективности ТМС у пациентов с двигательными нарушениями при инсульте. В настоящее время у этой категории пациентов, с учетом модели межполушарной конкуренции, в большинстве случаев используется низкочастотная рТМС моторной коры непораженного полушария [99–101]. Вместе с тем, согласно бимодальной балансовой модели, непораженное полушарие и межполушарный баланс играют разную роль в восстановлении двигательной функции в зависимости от структурного резерва [102]. У пациентов с низким структурным резервом непораженное полушарие может играть скорее положительную роль в двигательном восстановлении [103–106]. В исследовании, проведенном V. Sankarasubramanian et al., стандартный протокол низкочастотной рТМС непораженного полушария оказывал про-

тивоположное воздействие на двигательную функцию руки у пациентов с разными выраженностью пареза и степенью поражения кортикоспинальных трактов. В полном соответствии с бимодальной балансовой моделью у пациентов с менее выраженным парезом ингибирование первичной моторной коры здорового полушария приводило к улучшению двигательной функции, а у пациентов с более выраженным парезом – к ее ухудшению. У пациентов с отрицательным эффектом ингибирования первичной моторной коры непораженного полушария был отмечен положительный эффект активации премоторной коры непораженного полушария [107]. Результаты этого исследования имеют большое значение прежде всего как принципиальное подтверждение необходимости применения стратифицированного подхода к выбору протокола стимуляции при инсульте в зависимости от тяжести поражения с выделением как минимум 2 подгрупп пациентов. В то же время конкретные пороговые значения, а также набор маркеров для разделения пациентов на эти подгруппы еще нуждаются в уточнении [106].

В целом приведенные примеры свидетельствуют о крайней необходимости проведения дальнейших исследований в области разработки предикторов эффективности различных протоколов ТМС. Выделение подгрупп пациентов с различной эффективностью ТМС и внедрение стратифицированного подхода к выбору протоколов стимуляции могут иметь огромное значение для оптимизации применения этого метода в клинической практике.

Прайминг и комбинированное применение ТМС

Прайминг (эффект предшествования) заключается в использовании предшествующего ТМС воздействия, которое модулирует эффект стимуляции. Использование различных вариантов прайминга основано на концепции метапластичности, согласно которой порог для индукции нейропластических изменений является динамичным и зависит от предшествующей активности [108, 109]. В качестве прайминга может выступать другой протокол стимуляции мозга или любой вариант активности (когнитивная нагрузка, физические упражнения и т.п.). К настоящему времени в большом количестве исследований на здоровых лицах показано огромное влияние прайминга на эффекты ТМС, включая обращение эффекта [22, 110, 111]. Среди клинических исследований в этой области стоит отметить 2 работы, в которых наблюдалось увеличение антидепрессивного эффекта низкочастотной рТМС правой ДЛПФК при использовании в качестве прайминга рТМС с частотой 6 Гц по сравнению с имитацией прайминга [112, 113]. Также показана эффективность использования в качестве прайминга специфической когнитивной нагрузки [114].

Близким направлением является сочетание ТМС с одновременно проводимым когнитивным тренингом, психотерапией или физической реабилитацией [74, 115, 116]. В нескольких небольших исследованиях продемонстрирована эффективность комбинации ТМС с одновременно прово-

димой психотерапией у пациентов с депрессией, посттравматическим стрессовым расстройством и обсессивно-компульсивным расстройством [74, 116]. Заслуживают внимания результаты крупного исследования ($n = 196$), в котором при комбинации рТМС и психотерапии частота ответа составляла 66%, а частота достижения ремиссии – 56% [117], что выше результатов применения ТМС в качестве монотерапии по данным других исследований. Тем не менее отсутствие в этом исследовании группы пациентов, которым бы проводилась монотерапия, не позволяет сделать вывод о преимуществах комбинированного подхода [74].

На комбинации рТМС различных корковых областей с одновременным проведением соответствующего когнитивного тренинга основана терапия rTMS-COG (transcranial magnetic stimulation with cognitive training). Ее эффективность в отношении улучшения когнитивных функций при болезни Альцгеймера, особенно на стадии умеренных когнитивных нарушений, показана в ряде небольших исследований [118–122]. В то же время надо отметить необходимость подтверждения эффективности этого варианта стимуляции в более крупных рандомизированных исследованиях при сравнении со стимуляцией без когнитивной нагрузки и стимуляцией одной зоны [123].

Во многих работах изучалась комбинация рТМС с различными методами физической реабилитации у пациентов с инсультом, при этом временной паттерн комбинации мог быть самым различным и нередко четко не регламентировался [115].

Несмотря на приведенные данные, делать вывод об однозначном усилении эффекта рТМС при комбинации с другими методами не представляется возможным. Эффект такой комбинации может находиться в сложной зависимости от целого ряда факторов и нуждается в эмпирической проверке в экспериментальных контролируемых условиях. Кроме того, на здоровых добровольцах продемонстрирована возможность ослабления эффекта рТМС на показатели рабочей памяти при комбинации стимуляции с когнитивным тренингом [124]. Для дальнейшего развития этой области важно проведение контролируемых рандомизиро-

ванных исследований с прямым сравнением комбинированной терапии и монотерапии рТМС.

Роботизированная ТМС

Проведение терапевтической ТМС требует длительного удержания катушки в заданном положении с помощью специальных держателей или вручную оператором, проводящим процедуру. В обоих случаях возможны отклонения катушки и смещение головы пациента, что может приводить к изменениям распределения индуцированного электрического поля [125]. Для решения этой проблемы было предложено несколько роботизированных систем, которые позволяют автоматически установить катушку по заданным координатам в нужном положении и с требуемой ориентацией, удерживать ее и при необходимости корректировать [125–130]. Применение роботизированной ТМС может снизить вариабельность эффекта за счет увеличения точности и воспроизводимости стимуляции, а также сократить длительность процедуры [130]. Однако до настоящего времени нет данных о повышении клинической эффективности терапевтической ТМС при применении роботизированных систем. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении в сравнительных рандомизированных исследованиях.

Заключение

Последние годы ознаменовались интенсивным развитием новых подходов к повышению эффективности терапевтической ТМС. Общим направлением исследований является движение от стимуляции мозга как "черного ящика" к прецизионной и таргетной ТМС с персонализированной и гибкой настройкой параметров стимуляции [131]. В то же время необходимо отметить, что клиническая эффективность абсолютного большинства новых подходов еще нуждается в подтверждении в качественных рандомизированных клинических исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте <http://atmosphere-ph.ru>

Prospects for the Development of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation

I.S. Bakulin, A.G. Poidasheva, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, and M.A. Piradov

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a rapidly developing method of non-invasive neuromodulation. Insufficient efficacy and large effect variability limit the clinical use of therapeutic TMS. This aim of this paper was to analyze novel promising approaches in increasing the efficacy of therapeutic TMS. One of the recent significant achievements in this field is the introduction of new TMS protocols into clinical practice, with theta burst stimulation being one of the most prominent. Experimental studies have demonstrated that theta burst stimulation is a highly effective method for inducing synaptic plasticity. The efficacy of theta burst stimulation has been shown in a number of clinical trials, in particular, involving patients with major depression disorder and spinal spasticity. One of the main research directions in the field of therapeutic TMS is the search for new opportunities in personalizing stimulation parameters. Neuronavigated TMS is capable of providing targeted brain stimulation, allowing control of localization, direction and intensity of the induced electric field. Individual stimulation frequency selection based on intrinsic brain oscillatory activity is currently under research. A promising direction in the field is the development of a closed-loop brain state-dependent stimulation allowing synchronization of the stimulation with endogenous neuronal activity. A number of predictors of TMS efficacy have been identified recently allowing identification of potential responders, as well distinguishing subgroups (clusters) of patients with different responses to stimulation. The effectiveness of the combination of TMS and cognitive training, psychotherapy and various methods of motor neurorehabilitation is also actively studied. Combined therapy can enhance the effect of TMS by controlling neuronal activity in the target area of the brain or related neural networks. Further development and translation of these approaches into clinical practice may significantly increase the TMS efficacy, and open a new chapter of personalized therapeutic neuromodulation in the treatment of brain diseases.

Key words: transcranial magnetic stimulation, non-invasive brain stimulation, neuromodulation, personalization, predictors.

Болезнь Паркинсона в эпоху пандемии COVID-19

С.Н. Иллариошкин

Нервная система является одной из мишеней РНК-содержащего вируса SARS-CoV-2 – возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Особый интерес вызывает изучение взаимосвязи между COVID-19 и нейродегенеративными заболеваниями, в том числе болезнью Паркинсона (БП). Применительно к БП эта взаимосвязь носит многосторонний характер, включая: а) клиническое ухудшение вследствие социальной изоляции, ограничения физической активности и изменений привычного уклада жизни пациентов; б) экзacerbацию моторных и немоторных симптомов в результате перенесенной инфекции COVID-19; в) возможную роль SARS-CoV-2 в качестве фактора риска или триггера развития БП. Под этим углом зрения сегодня частично пересматриваются некоторые представления о подходах к терапии БП, с акцентом на новых возможностях противостоять вирусу с помощью специфических свойств тех или иных лекарственных препаратов. Наиболее ярким примером является амантадин – известный представитель группы адамантанов, обладающий широким спектром противопаркинсонических эффектов и дополнительным противовирусным действием. В статье рассматривается современное место амантадина в алгоритмах лечения БП, анализируются преимущества амантадина сульфата (ПК-Мерц) по сравнению с другими противопаркинсоническими средствами. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о несомненных защитных эффектах амантадина в отношении SARS-CoV-2, обсуждаются возможные механизмы таких эффектов и дальнейшие перспективы применения препарата в клинике.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, COVID-19, SARS-CoV-2, амантадин, противовирусный эффект.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) со всей определенностью показала, что одной из наиболее значимых мишеней РНК-содержащего вируса SARS-CoV-2 является нервная система. Острая стадия коронавирусной инфекции может проявляться менингитом, энцефалитом, нарушениями мозгового кровообращения, синдромом Гийена–Барре, эпилептическими приступами, нарушением обоняния и вкуса, атаксией и др. [1]. Серьезной медико-социальной проблемой становятся отдаленные последствия перенесенной инфекции: к числу ведущих проявлений “длинного” постковидного синдрома, вызывающих значительную психофизическую, социальную, профессиональную дезадаптацию, относятся утомляемость, когнитивные расстройства (“мозговой туман”), инсомния, миалгия, головная боль, головокружение, тревога, депрессия [2–4]. Ретроспективный анализ показывает, что неврологические и психиатрические последствия, связанные с COVID-19, встречаются значительно чаще по сравнению с гриппом и другими инфекциями [5]. Помимо неврологии острой стадии COVID-19 и постковидного синдрома в литературе активно обсуждается неблагоприятное влияние SARS-CoV-2 на течение уже имеющихся у пациентов заболеваний центральной и периферической нервной системы, а также роль вируса (и/или вирусиндуцированных реакций) в качестве триггера сосудисто-эндотелиальных, нейроиммунных, цитокиновых и иных патологических “каскадов”,

способствующих развитию соответствующих заболеваний в будущем [6–9].

Особый интерес вызывает изучение взаимосвязи между инфекцией COVID-19 (в том числе перенесенной в легкой и даже бессимптомной форме) и формированием дегенеративных изменений в мозге. Это направление постепенно выделяется в особый, быстро развивающийся раздел современной неврологии.

Болезнь Паркинсона и COVID-19: новые вызовы

Болезнь Паркинсона (БП), с ее полиморфными моторными и немоторными проявлениями, длительной латентной стадией и возрастзависимыми механизмами молекулярного патогенеза, относится к числу наиболее обсуждаемых форм нейродегенеративной патологии в свете COVID-19 [10–12].

Взаимосвязь БП, COVID-19 и SARS-CoV-2 носит многосторонний, разноуровневый характер. На первом уровне можно говорить о том, что сам факт длительной социальной изоляции пациентов с БП в условиях пандемии, ограничение их физической активности, драматические изменения привычного уклада жизни и хронический стресс сопровождаются клиническим ухудшением и снижением качества жизни [13, 14]. Отмечаемое ухудшение касается как моторных (застывания, повышенная вероятность падений и т.д.), так и немоторных (усугубляющаяся депрессия, тревога и иные нейропсихиатрические расстройства) проявлений. Всё это самым неотложным образом требует совершенствования системы удаленной многопрофильной поддержки пациентов [13]. Следует подчеркнуть, что многие опасения и страхи пациентов являются не вполне обо-

Сергей Николаевич Иллариошкин – чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.
Контактная информация: sni@neurology.ru

снованными: так, например, на сегодняшний день не получено четких свидетельств более высокой восприимчивости больных БП к коронавирусной инфекции [6].

Второй уровень взаимосвязи БП и COVID-19: перенесенная коронавирусная инфекция нередко способствует эскалации экстрапирамидной симптоматики и немоторных симптомов БП. Это может происходить за счет ухудшения церебрального метаболизма дофамина, изменений на уровне рецепторов, прямого токсического эффекта эндотоксинов или других механизмов [15]. В острой стадии инфекционного процесса примерно у половины пациентов развивается диарея, и данный фактор, ухудшающий фармакокинетику дофаминергических препаратов, в значительной степени объясняет часто наблюдаемое усугубление моторных флуктуаций [6]. Не случайно 30–50% пациентов с БП, перенесших COVID-19, нуждаются в коррекции схемы базовой противопаркинсонической терапии [16]. У части пациентов COVID-19 может манифестировать не в виде типичных инфекционных симптомов, а в виде изолированного, быстрого ухудшения проявлений паркинсонизма (в этих случаях паркинсонизм как бы маскирует инфекцию), что затрудняет своевременную диагностику COVID-19, требует усиления противопаркинсонической терапии и обычно сопряжено с более неблагоприятным прогнозом [6]. Данные о том, различается ли смертность в результате COVID-19 среди больных БП и людей сопоставимого возраста без БП, остаются противоречивыми.

Третий уровень, который активно обсуждается в литературе: COVID-19 может служить фактором риска или прямым триггером развития БП. Для обоснования такой возможности приводятся различные (в том числе небесспорные) аргументы – от аналогии с волной летаргического энцефалита после эпидемии “испанки” вековой давности до гипотезы при БП и COVID-19 как свидетельстве общего ольфакторного пути нейроинвазии [6]. В этой связи уместно вспомнить, что паркинсонизм является хорошо известным последствием ряда вирусных энцефалитов. В 1985 г. P.S. Fishman et al. продемонстрировали селективную аффинность коронавируса грызунов MHV-A59 к базальным ядрам [17], а в более поздних работах была выявлена повышенная выработка антител к различным формам CoV в цереброспинальной жидкости пациентов с БП [18]. В качестве объяснения возможного повреждающего действия SARS-CoV-2 на nigrostriatную систему называют специфическую нейротропность вируса (дофаминергические нейроны среднего мозга характеризуются высоким уровнем экспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2), облегчающего проникновение SARS-CoV-2), сосудистый и воспалительный факторы, а также другие механизмы [11, 19]. Гипотеза нейровоспаления привлекает особое внимание ввиду общности воспалительных каскадов COVID-19 и некоторых нейроиммунных патогенетических путей БП [20]. Показано также, что ренин-ангиотензиновая система, во-

влеченная в патофизиологию COVID-19, играет большую роль в реализации “воспалительного каскада” начальной стадии БП [6, 21]. Согласно данным ряда экспериментальных моделей, SARS-CoV-2 взаимодействует с большим числом белков в возрастзависимых метаболических путях (митохондриальные пути, протеостаз, липидный метаболизм, стрессорный ответ), дисфункция которых ведет к накоплению α -синуклеина и имеет прямое отношение к молекулярному патогенезу БП [22].

На сегодняшний день в литературе описаны 3 пациента в возрасте от 35 до 58 лет с паркинсонизмом, развившимся непосредственно после перенесенной инфекции COVID-19 [23–25]. У 2 из них имела место клиника типичной дофа-чувствительной БП, у 1 – атипичный асимметричный экстрапирамидный синдром с миоклониями и другими необычными для классической БП признаками. У всех 3 пациентов выявлена nigrostriatная дофаминергическая дисфункция по данным однофотонной эмиссионной томографии. Конечно, дать точную оценку указанным единичным случаям “постковидного паркинсонизма” пока очень непросто, и многое покажет лишь длительное катамнестическое наблюдение за переболевшими COVID-19 людьми. Тем не менее, согласно некоторым оценкам, базирующимся на частоте возникновения БП и глобальном бремени SARS-CoV-2-индуцированной инфекции, в ближайшее время можно ожидать около 10 000 новых случаев БП у лиц, переболевших COVID-19, в возрасте старше 40 лет [6, 7].

В свете вышесказанного необходимо под новым углом посмотреть на терапевтические подходы, традиционно применяемые при БП. Многие исследователи начинают обращать внимание на возможность “репозиционирования” известных лекарственных препаратов, неожиданные (или подзабытые) свойства которых могут становиться актуальными в борьбе с грозным вирусом. Наиболее ярким примером здесь является амантадин – широко применяемый при БП лекарственный препарат со сложным механизмом действия, относящийся к классу адамантанов. Некоторые производные адамантанов, в том числе амантадин, являются эффективными противовирусными агентами. Так, дериват адамантана, бананин (Banantin), реализует противовирусный эффект путем блокирования фермента геликазы, играющего ключевую роль в репликации вирусной нуклеиновой кислоты [26]. Сходные эффекты логично предположить и для амантадина.

Перед тем как детально рассмотреть все имеющиеся на сегодняшний день данные, свидетельствующие о противовирусном потенциале амантадина в отношении SARS-CoV-2 и о его новых возможностях у пациентов с паркинсонизмом, целесообразно вспомнить место данного препарата в современных алгоритмах лечения БП.

Амантадин в лечении БП

Как известно, основные двигательные проявления БП обусловлены гибелью дофаминергических нейронов

черной субстанции среднего мозга, дегенерацией нигростриатного пути и дестабилизацией функциональной сети подкорковых ядер. Снижение тормозного влияния дофамина на нейроны стриатума приводит к относительному преобладанию активности холинергических систем мозга. Дополнительное значение имеет эксайтотоксический эффект избыточных концентраций глутамата, обусловленный дезинтеграцией стриокортикальных связей вследствие поражения дофаминергического мезокортикального пути [27, 28]. Соответственно, современные лекарственные препараты, используемые неврологами для лечения пациентов с БП, направлены на коррекцию различных звеньев вышеуказанного нейротрансмиссивного дисбаланса в головном мозге. При этом общепризнанным «золотым стандартом» лечения БП признается леводопа – биологический предшественник дофамина [29]. Адекватное использование имеющегося терапевтического арсенала не только обеспечивает отчетливый симптоматический эффект, но и способствует улучшению выживаемости пациентов с БП. Дополнительные возможности лечения (в первую очередь влияние на моторные симптомы развернутой стадии болезни) связаны с высокотехнологичными подходами – глубинной стимуляцией мозга, абляционными методами функциональной стереотаксической хирургии, применением специальных помп для интестинальной и подкожной инфузии противопаркинсонических препаратов [30, 31].

Несмотря на достигнутые успехи, в долгосрочной перспективе лечение пациентов с БП сопряжено с рядом сложных проблем, среди которых ведущее значение имеют осложнения длительной леводопа-терапии (флуктуации симптоматики и разнообразные лекарственные дискинезии), а также симптомы, обусловленные поражением недофаминергических систем мозга – норадренергических, серотонинергических, ацетилхолинергических и др. [28, 30]. Необходимо отметить также, что доступная при БП симптоматическая терапия не предотвращает дальнейшего прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Двигательные осложнения леводопа-терапии имеют существенное значение в оценке течения БП и знаменуют собой наступление развернутой стадии заболевания. В патофизиологических механизмах леводопаиндуцированных дискинезий ключевую роль играет гиперактивность глутаматергических рецепторов, расположенных на средних шипиковых нейронах полосатого тела: при дискинезиях отмечено гиперфосфорилирование NMDA-рецепторов (NMDA – N-метил-D-аспартат), что приводит к повышению синаптической эффективности и активации кортикостриатного глутаматергического пути [32]. Такой механизм развития лекарственных осложнений привлекает внимание к антиглутаматным терапевтическим стратегиям (см. ниже). Дискинезии и флуктуации затрудняют двигательную активность пациентов и относятся к числу ведущих факторов, снижающих качество жизни, поэтому контроль над ними

рассматривается как одно из магистральных направлений в лечении БП.

С целью борьбы с лекарственными осложнениями многолетней терапии БП предложено множество подходов – от применения дофаминергических препаратов с контролируемым высвобождением до хирургической нейромодуляции и назначения разнообразных корректоров (бензодиазепинов, антиконвульсантов и т.д.) [28, 30, 31]. Однако результат этих усилий, к сожалению, пока нельзя признать удовлетворительным. К тому же в развернутой стадии БП, особенно у пожилых пациентов, многие противопаркинсонические препараты (агонисты дофаминовых рецепторов, холинолитики) имеют ограниченный потенциал применения из-за серьезных побочных эффектов.

Таким образом, несмотря на разнообразие лекарственных средств для фармакотерапии БП, остается весьма актуальной проблема выбора наиболее рационального препарата, желательного имеющего множественные мишени для воздействия при столь многофакторном патогенезе заболевания. Таким препаратом, имеющим антиэксайтотоксическую направленность и оказывающим воздействие на многие другие нейротрансмиссивные системы, является **амантадин** [33, 34].

По химической структуре амантадин представляет собой трициклический аминокатамантан – 1-аминоадаматана гидрохлорид (1-адамантиламина гидрохлорид). Это белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и легко абсорбируемый после приема внутрь. Пиковая концентрация в крови наступает спустя 2–4 ч после приема препарата в таблетированной форме, а период полужизни в плазме крови составляет от 10 до 24 ч. Амантадин выводится через почки, почти не метаболизируясь в организме.

Терапевтический эффект амантадина носит комплексный характер. Основное его свойство – способность блокировать NMDA-рецепторы глутамата на стриатных эфферентных нейронах [35, 36]. Амантадин действует как неконкурентный антагонист, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с рецептором зависит от концентрации глутамата и мембранного потенциала эфферентного нейрона. Считается, что это основной механизм действия амантадина применительно к двигательным расстройствам. Амантадин проявляет также ряд других важных свойств:

- повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах;
- усиление высвобождения дофаминовых (и других моноаминовых) везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина пресинаптическими терминалями;
- повышение чувствительности дофаминергических рецепторов к нейромедиатору;
- мягкое холинолитическое действие.

В рамках современных алгоритмов лечения БП амантадин обычно назначается как дополнительный препарат,

усиливающий действие леводопы или агониста дофаминовых рецепторов у пациентов с развернутой стадией БП. Следует отметить, что применение амантадина в качестве монотерапии на ранней стадии БП также вызывает большой интерес, поскольку его эффективность в таком режиме продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [37]. Оптимальной дозой является использование 200–300 мг амантадина в сутки в 3 приема, стационарный концентрационный уровень в крови достигается в течение 4–7 дней.

Амантадин обычно хорошо переносится пациентами разных возрастных групп, хотя после 70–75 лет он должен приниматься с осторожностью. Побочные эффекты редки и могут проявляться в виде отеков (чаще голеней и стоп), сухости во рту, мраморности кожных покровов, нарушений сна, эпизодов возбуждения и галлюцинаций. На ранних и среднетяжелых стадиях заболевания амантадин в режиме монотерапии и в комбинации с леводопой оказывает умеренный эффект в отношении всех основных клинических проявлений паркинсонизма, что наблюдается не менее чем у 2/3 пациентов [34, 38]. Улучшение в основном касается гипокинезии и ригидности, в меньшей степени препарат влияет на тремор. На развернутой стадии БП амантадин, добавляемый к леводопе, может не только потенцировать ее действие, но и уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопы-терапии [34, 39]. Особенно ценным является свойство амантадина подавлять выраженность леводопыиндуцированных дискинезий, в том числе резистентных и инвалидизирующих [40]. Результаты двойных слепых контролируемых исследований показывают, что амантадин способен примерно на 50% уменьшать тяжесть и длительность лекарственных дискинезий при БП [41–43]. Такой же эффект был продемонстрирован и при однократном инфузионном внутривенном введении амантадина [44, 45], что позволяет рассчитывать на быстрый терапевтический результат без необходимости прохождения многодневной фазы насыщения, как это свойственно многим другим противопаркинсоническим препаратам. E. Wolf et al. провели рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах, включавшее 32 больных БП, длительно (в среднем в течение 4,8 года) принимавших стабильную дозу амантадина [46]. Авторы показали, что у данной категории пациентов перевод на плацебо уже через 3 нед сопровождался достоверным увеличением выраженности и длительности леводопыиндуцированных дискинезий (с оценкой по IV части шкалы UPDRS и дневникам больных), тогда как при сохранении режима приема амантадина изменений в состоянии пациентов за тот же период не происходило. Эти данные свидетельствуют о долговременной антидискинетической эффективности амантадина на развернутой стадии БП.

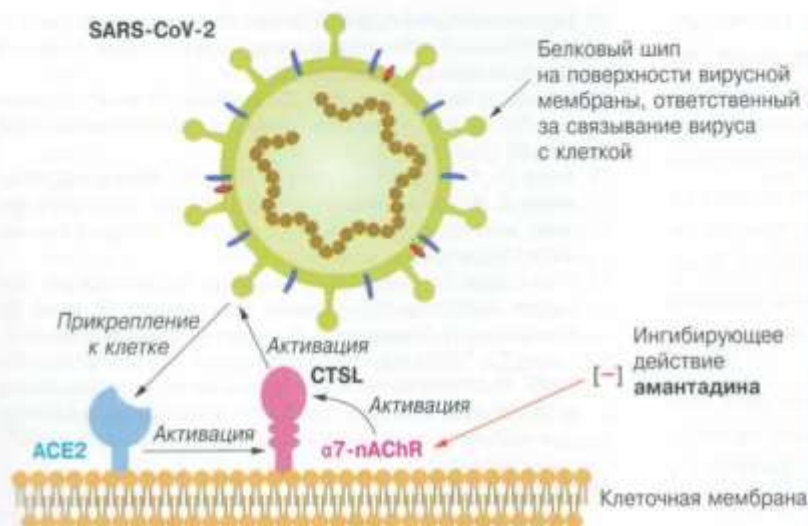
В 2012 г. был опубликован крупный метаанализ результатов контролируемых исследований различных антагони-

стов NMDA-рецепторов глутамата у пациентов с БП, осложненной развитием леводопыиндуцированных дискинезий (11 плацебоконтролируемых исследований, 253 больных) [47]. По итогам метаанализа было сделано обобщающее заключение о достоверном снижении дискинезии "пика дозы" и общей тяжести симптомов по III и IV частям шкалы UPDRS при назначении больным БП амантадина. Ни для какого другого антагониста NMDA-рецепторов такой вывод пока сделан быть не может.

С учетом антиглутаматного эффекта амантадина, в литературе обсуждается целесообразность его назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. В многолетнем исследовании R. Ilzenberg et al. было показано, что у пациентов с БП прием амантадина способствует более медленному развитию когнитивных нарушений и отсрочиванию наступления деменции, а также уменьшению тяжести проявлений уже развившейся деменции [48]. Предполагается также, что длительный прием амантадина может улучшать выживаемость пациентов с БП [48, 49].

На сегодняшний день известны две основные формы амантадина – амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) характеризуется более стабильной концентрацией в крови и отсутствием сколь-нибудь значимого эффекта "пика дозы", поэтому он даже при длительном многолетнем приеме оказывает стабильное, стойкое противопаркинсоническое действие. Фармакокинетические параметры амантадина гидрохлорида не столь благоприятны, он несколько чаще вызывает развитие побочных явлений, а его положительный эффект при БП нередко бывает кратковременным вследствие постепенно развивающейся толерантности [50].

Еще одним важным преимуществом амантадина сульфата (ПК-Мерц) является наличие (помимо стандартной таблетированной формы) жидкой формы для инфузионного введения. Инфузионная форма ПК-Мерц является средством выбора в лечении акинетических кризов и других состояний декомпенсации при БП, требующих интенсивной специфической терапии и четкого алгоритма действий врача [51, 52]. Пациента необходимо разместить в отделении интенсивной терапии (реанимации) и в первую очередь осуществить необходимую коррекцию вегетативных и электролитных нарушений, дыхательной недостаточности, обеспечить зондовое или парентеральное питание, профилактику тромбоза глубоких вен голеней и т.д. Проводится коррекция противопаркинсонической терапии, включающая увеличение дозы леводопы на 100–200 мг/сут (если декомпенсация возникла на фоне лечения) или возобновление ее приема (если причиной декомпенсации стала отмена препарата) [30, 50, 52]. Важнейшая мера, доказавшая свою эффективность при острой декомпенсации БП, – внутривенное капельное введение парентеральной формы



Некоторые ключевые этапы инвазии SARS-CoV-2 в клетку-хозяина и место амантадина в противовирусном каскаде. Белковый шип вируса связывается с рецептором ACE2 и активирует $\alpha 7$ -субъединицу н-холинорецептора ($\alpha 7$ -nAChR). Это ведет к активации эндосомальной цистеиновой протеазы CTSL, слиянию вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина и высвобождению вирусного генома в цитоплазму клетки-хозяина. Протеазная активация сопровождается гиперэкспрессией провоспалительных сигнальных путей и клеточной гибелью. Амантадин вмешивается в этот процесс, подавляя экспрессию CTSL путем повышения pH эндосом, в результате чего нарушаются вход вируса в клетку и его репликация (адаптировано из [61, 62]).

амантадина сульфата (ПК-Мерц 250–500 мл внутривенно капельно до 3 раз в день в течение 5–10 дней).

Таким образом, амантадин – базовый препарат в современном арсенале врача-паркинсолога. Его применение у пациентов с БП важно как с симптоматической точки зрения при плановом и ургентном лечении, так и с позиций возможного нозомодифицирующего эффекта в долгосрочной перспективе.

Амантадин и пандемия COVID-19

Новая глава применения амантадина была открыта в связи с появлением инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, но истоки этой истории относятся еще к середине 1960-х годов. Именно тогда амантадин был синтезирован как противовирусный препарат, эффективный в отношении вирусов гриппа типа A2.

Амантадин блокирует ионный канал матриксного белка-2 (Matrix-2, или M2) – протон-селективного виropорина, являющегося составной частью оболочки вируса гриппа A [53]. M2-канал – это гомотетрамер, в котором составные субъединицы представляют собой спирали, стабилизированные дисульфидными связями и активируемые низким pH. Блокируя M2-канал, амантадин ингибирует процесс “сбрасывания” вирусом своей оболочки в эндосомах клетки хозяина [53].

Интересно, что противопаркинсоническая активность амантадина была выявлена случайно у 58-летней женщины, страдавшей БП и принимавшей амантадин для профилактики гриппа. Вскоре после этого было проведено специально организованное клиническое исследование, включавшее 163 больных БП и показавшее улучшение состояния у 66% пациентов, принимавших амантадин [54]. То, что амантадин был первоначально выведен на рынок как противогриппозное средство, казалось бы, может представлять лишь чисто исторический интерес; однако в наши дни в условиях пика коронавирусной пандемии указанный факт неожиданно позволил рассматривать данный препа-

рат для лечения COVID-19 [55]. Было установлено, что использование амантадина помогает предотвратить токсические эффекты коронавируса, включая развитие острого респираторного дистресс-синдрома и перевод на искусственную вентиляцию легких [56]. Согласно клиническим наблюдениям, амантадин в средней дозе 100 мг 2 раза в сутки способствует уменьшению выраженности симптомов COVID-19, в том числе у пациентов с такой опасной для данной инфекции коморбидностью, как сахарный диабет 2-го типа, а также предотвращает манифестацию клинических проявлений заболевания у инфицированных родственников [57]. Этот протективный эффект амантадина против вируса SARS-CoV-2 отмечен и у пациентов с различными неврологическими заболеваниями, включая рассеянный склероз, паркинсонизм и когнитивные расстройства: в наблюдении K. Rejda, P. Grieb ни у кого из 22 больных с данными патологиями и положительным ПЦР-тестом на коронавирус, принимавших амантадин, не было зарегистрировано развитие инфекционного процесса или ухудшение течения основного заболевания [58]. В других опубликованных работах также сообщалось, что пациенты с БП и здоровые лица, имевшие тесный контакт с больными COVID-19 и одновременно принимавшие амантадин, не заболели коронавирусной инфекцией [6, 59, 60].

Объяснение таргетных эффектов амантадина против SARS-CoV-2 стало предметом интенсивных исследований и оживленных дискуссий [61, 62]. В настоящее время принято считать, что амантадин подавляет вирусную репликацию через определенные эндосомные механизмы (рисунки) [56, 57, 61, 62]. Предполагается, что амантадин связывается с каналами (порами), формируемыми белком E8 вируса SARS-CoV-2, и предотвращает высвобождение вирусной РНК в цитоплазму клетки [63]. Помимо этого амантадин повышает pH в лизосомах (способствуя тем самым блокаде M2-канала вирусной оболочки – см. выше), угнетает экспрессию генов катепсинов L/B (CTSL) и активность соответствующих ферментов; всё это может влиять

на лизосомную фазу инфекционного цикла и пролиферации SARS-CoV-2 [61–65]. Свой эффект в отношении респираторных функций амантадин может оказывать также благодаря наличию у него свойств, общих для всего класса адамантанов: эти соединения являются как антагонистами NMDA-рецепторов глутамата (что задействует антиэксайтотоксические механизмы противовирусного ответа), так и антагонистами н-холинорецепторов $\alpha 7$ -подтипа, локализованных на бронхиальном и альвеолярном эпителии (что препятствует проникновению вируса в эпителиальные клетки респираторных путей) [61, 62].

Таким образом, амантадин на сегодняшний день стал основным представителем класса адамантанов, противовирусные эффекты которого в отношении SARS-CoV-2 получили определенное подтверждение в работах, проведенных на экспериментальных моделях и с участием пациентов. Это потенциально открывает дополнительные возможности в использовании препарата как при БП, так и в более широкой клинической практике [66]. Для того чтобы сделать более определенные заключения по стандартам доказательной медицины и сформулировать конкретные клинические рекомендации, требуются многоцентровые кооперативные исследования на больших когортах испытуемых.

Список литературы

1. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 pandemic: a systemic review. *Frontiers in Neurology* 2020 May;11:498.
2. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet* 2021 Jan;397(10270):220-32.
3. Boesl F, Audebert H, Endres M, Prüss H, Franke C. A neurological outpatient clinic for patients with post-COVID-19 syndrome – a report on the clinical presentations of the first 100 patients. *Frontiers in Neurology* 2021 Sep;12:738405.
4. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, Thälén C. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA* 2021 May;325(19):2015-6.
5. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet. Psychiatry* 2021 May;8(5):416-27.
6. Fearon C, Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 pandemic. *Journal of Parkinson's Disease* 2021;11(2):431-44.
7. Beauchamp LC, Finkelstein DI, Bush AI, Evans AH, Barnham KJ. Parkinsonism as a third wave of the COVID-19 pandemic? *Journal of Parkinson's Disease* 2020;10(4):1343-53.
8. Alipoor SD, Mortaz E, Varahram M, Garssen J, Adcock IM. The immunopathogenesis of neuroinvasive lesions of SARS-CoV-2 infection in COVID-19 patients. *Frontiers in Neurology* 2021 Jul;12:697079.
9. Sharma S, Jagadeesh H, Saxena A, Chakravarthy H, Devanathan V. Central nervous system as a target of novel coronavirus infections: potential routes of entry and pathogenic mechanisms. *Journal of Biosciences* 2021;46(4):106.
10. Lippi A, Domingues R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Movement Disorders* 2020 May;35(5):716-20.
11. Brundin P, Nath A, Beckman JD. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? *Trends in Neurosciences* 2020 Dec;43(12):931-3.
12. Artusi CA, Romagnolo A, Ledda C, Zibetti M, Rizzone MG, Montanaro E, Bozzali M, Lopiano L. COVID-19 and Parkinson's disease: what do we know so far? *Journal of Parkinson's Disease* 2021;11(2):445-54.
13. Silva-Batista C, Coelho DB, Freire Júnior RC, Almeida LR, Guimarães A, Nóbrega KCC, Sanchez HM, Lindquist AR, Israel VL, Kanegusuku H, Guimarães R, Beckmann Bosaipo N, Barbosa R, Correa CL, Finatto MJ, Dos Santos Mendes FA, Pimentel Piemonte ME. Multidimensional factors can explain the clinical worsening in people with Parkinson's disease during the COVID-19 pandemic: a multicenter cross-sectional trial. *Frontiers in Neurology* 2021 Jul;12:708433.
14. Shalash A, Roushdy T, Essam M, Fathy M, Dawood NL, Abu-shady EM, Elrassas H, Helmi A, Hamid E. Mental health, physical activity and quality of life in Parkinson's disease during COVID-19 pandemic. *Movement Disorders* 2020 Jul;35(7):1097-9.
15. Brugger F, Erro R, Balint B, Kägi G, Barone P, Bhatia KP. Why is there motor deterioration in Parkinson's disease during systemic infections – a hypothetical view. *NPJ Parkinson's Disease* 2015 Aug;1:15014.
16. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, Devigili G, Cereda E, Eleopra R. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: a community-based case-control study. *Movement Disorders* 2020;35:1287-92.
17. Fishman PS, Gass JS, Swoveland PT, Lavi E, Highkin MK, Weiss SR. Infection of the basal ganglia by a murine coronavirus. *Science* 1985 Aug;229(4716):877-9.
18. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1992;7(2):153-8.
19. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, Tang X, Zhu J, Zhao Z, Jaffré F, Zhang T, Kim TW, Harschnitz O, Redmond D, Houghton S, Liu C, Naji A, Ciceri G, Guttikonda S, Bram Y, Nguyen DHT, Cioffi M, Chandar V, Hoagland DA, Huang Y, Xiang J, Wang H, Lyden D, Borczuk A, Chen HJ, Studer L, Pan FC, Ho DD, tenOever BR, Evans T, Schwartz R, Chen S. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell* 2020 Jul;27(1):125-136.e7.
20. Chaudhry ZL, Klenja D, Janjua N, Cami-Kobeci G, Ahmed BY. COVID-19 and Parkinson's disease: shared inflammatory pathways under oxidative stress. *Brain Sciences* 2020 Oct;10(11):807.
21. Rodriguez-Perez AI, Garrido-Gil P, Pedrosa MA, Garcia-Garrote M, Valenzuela R, Navarro G, Franco R, Labandeira-Garcia JL. Angiotensin type 2 receptors: role in aging and neuroinflammation in the substantia nigra. *Brain, Behavior and Immunity* 2020 Jul;87:256-71.
22. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, O'Meara MJ, Rezelj VV, Guo JZ, Swaney DL, Tummino TA, Hüttenhain R, Kaake RM, Richards SL, Tutuncuoglu B, Foussard H, Barta J, Haas K, Modak M, Kim M, Haas P, Polacco BJ, Braberg H, Fabius JM, Eckhardt M, Southerland M, Bennett MJ, Cakir M, McGregor MJ, Li Q, Meyer B, Roesch F, Vallet T, Mac Kain A, Miorin L, Moreno E, Naing ZCC, Zhou Y, Peng S, Shi Y, Zhang Z, Shen W, Kirby IT, Melnyk JE, Chiorba JS, Lou K, Dai SA, Barrio-Hernandez I, Memon D, Hernandez-Armenta C, Lyu J, Mathy CJ, Perica T, Pilla KB, Ganesan SJ, Saltzberg DJ, Rakesh R, Liu X, Rosenthal SB, Calviello L, Venkataramanan S, Liboy-Lugo J, Lin Y, Huang XP, Liu YF, Wankowicz SA, Bohn M, Safari M, Ugur FS, Koh C, Savar NS, Tran QD, Shengjuler D, Fletcher SJ, O'Neal MC, Cai Y, Chang JCJ, Broadhurst DJ, Klippsten D, Sharp PP, Wenzell NA, Kuzuoglu-Ozturk D, Wang HY, Trenker R, Young JM, Caverio DA, Hiatt J, Roth TL, Rathore U, Subramanian A, Noack J, Hubert M, Stroud RM, Frankel AD, Rosenberg OS, Verba KA, Agard DA, Ott M, Emerman M,

- Jura N, von Zastrow M, Verdin E, Ashworth A, Schwartz O, d'Erfer C, Mukherjee S, Jacobson M, Malik HS, Fujimori DG, Ideker T, Craik CS, Floor SN, Fraser JS, Gross JD, Sali A, Roth BL, Ruggero D, Taunton J, Kortemme T, Beltrao P, Vignuzzi M, Garcia-Sastre A, Shokat KM, Shoichet BK, Krogan NJ. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020 Jul;583(7816):459-68.
23. Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmann B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R, Paul JJ, Gaber H, Skrahina V, Bornstein NM, Yahaalom G. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet. Neurology* 2020 Oct;19(10):804-5.
24. Faber I, Brandão PRP, Menegatti F, de Carvalho Bispo DD, Maluf FB, Cardoso F. Coronavirus disease 2019 and parkinsonism: a non-post-encephalitic case. *Movement Disorders* 2020 Oct;35(10):1721-2.
25. Méndez-Guerrero A, Laespada-Garza MI, Gómez-Grande A, Ruiz-Ortiz M, Blanco-Palmero VA, Azcarate-Diaz FJ, Rábano-Suárez P, Álvarez-Torres E, de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Pérez DV, Rodríguez-Montalbán R, Pérez-Rivilla A, Catalán JS, Ramos-González A, González de la Aleja J. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2020 Oct;95(15):e2109-18.
26. Brison E, Jacomy H, Desforages M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *Journal of Virology* 2014 Feb;88(3):1548-63.
27. Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y, Bolam P, Burn D, Hindle JV, Brooks D. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's Disease* 2013;3(1):1-11.
28. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 Mar;3:17013.
29. Hornykiewicz O. L-DOPA. *Journal of Parkinson's Disease* 2017;7(Suppl 1):S3-10.
30. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 336 с.
31. Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Селиверстов Ю.А. Современные высокотехнологичные методы лечения болезни Паркинсона. В кн.: Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты. Под ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б. М.: Буки-Веди; 2016: 543-52.
32. Chase TN, Engber TM, Mouradian MM. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 1996;69:497-501.
33. Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Амантадин при болезни Паркинсона. Медицинский совет 2018;9:34-8.
34. Cersósimo MG, Micheli FE. Antiglutamatergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. In: *Handbook of clinical neurology*. Vol. 84. Parkinson's disease and related disorders. Part II. Koller C, Melamed E, editors. New York: Elsevier; 2007: 127-36.
35. Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1992;94(Suppl):S4-6.
36. Kornhuber J, Quack G, Danysz W, Jellinger K, Danielczyk W, Gsell W, Riederer P. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 1995 Jul;34(7):713-21.
37. Butzer JF, Silver DE, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double blind, placebo controlled, crossover study with long term follow up. *Neurology* 1975 Jul;25(7):603-6.
38. Fahn S, Isgreen WP. Long term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double blind crossover analysis. *Neurology* 1975 Aug;25(8):695-700.
39. Savary F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Diseases of Nervous System* 1977 Aug;38(8):605-8.
40. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007;21(8):677-92.
41. Da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, Suelli Monte F, Sales De Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2005 Nov;11(7):449-52.
42. Lüglinger E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2000 Sep;15(5):873-8.
43. Rajput AH, Rajput A, Lang AE, Kumar R, Uitti RJ, Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia. *Movement Disorders* 1998 Sep;13(5):851-4.
44. Růžicka E, Strelitová H, Jech R, Kanovský P, Roth J, Rektorová I, Mečíř P, Hortová H, Bares M, Hejduková B, Rektor I. Amantadine infusion treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)* 1996;107(11):1297-306.
45. Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman LV, Chase TN, Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Movement Disorders* 2001 May;16(3):515-20.
46. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingerschuh P, Ott E, Klobner I, Haubenberger D, Auff E, Poewe W. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010 Jul;25(10):1357-63.
47. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-methyl-D-aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2012 Jul;39(4):465-72.
48. Ilzenberg R, Bonuccelli U, Schechtman E, Miniowich A, Strugatsky R, Ceravolo R, Logi C, Rossi C, Klein C, Rabey JM. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2006 Sep;21(9):1375-9.
49. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, Prasad M, Rajput A, Basran P. Amantadine treatment as an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996 Jun;46(6):1551-2.
50. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 384 с.
51. Onofri M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 2005 Apr;64(7):1162-9.
52. Левин О.С. Феноменология и лечение декомпенсации болезни Паркинсона. Неврологический журнал 2007;1:8-15.
53. Pielak RM, Chou JJ. Influenza M2 proton channels. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011 Feb;1808(2):522-9.
54. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969 May;208(7):1168-70.
55. Araujo R, Aranda-Martinez JD, Aranda-Abreu GE. Amantadine treatment for people with COVID-19. *Archives of Medical Research* 2020 Oct;51(7):739-40.
56. Brenner SR. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *Journal of Medical Virology* 2020 Nov;92(11):2341-2.
57. Aranda-Abreu GE, Aranda-Martinez JD, Araújo R. Use of amantadine in a patient with SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology* 2021 Jan;93(1):110-11.
58. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020 Jul;42:102163.
59. Cortés Borra A. Does amantadine have a protective effect against COVID-19? *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2020;54(3):284-5.
60. Tipton PW, Wszolek ZK. What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2020;54(2):204-6.
61. Brenner SR, Butterworth RF. Repurposing of adamantanes with transmitter receptor antagonist properties for the prevention/treat-

- ment of COVID-19. Journal of Pharmaceutics & Pharmacology 2020 Jan;8(1):4.
62. Butterworth RF. Potential for the repurposing of adamantane antivirals for COVID-19. Drugs in R&D 2021 Sep;21(3):267-72.
63. Aranda-Abreu GE, Hernández Aguilar ME, Herrera Covarrubias D, Rojas Durán F. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. Medical Hypotheses 2020 Jul;140:109755.
64. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: a hypothesis for COVID19 treatment. International Journal of Antimicrobial Agents 2020 Jun;55(6):106004.
65. Torres J, Mahswari U, Parthasarathy K, Ng L, Liu DX, Gong X. Conductance and amantadine binding of a pore formed by a lysine-flanked transmembrane domain of SARS coronavirus envelope protein. Protein Science 2007 Sep;16(9):2065-71.
66. Cimolai N. Potentially repurposing adamantanes for COVID-19. Journal of Medical Virology 2020 Jun;92(6):531-2.

Parkinson's Disease in the Era of the COVID-19 Pandemic

S.N. Illarionovskiy

The nervous system is one of the targets of the SARS-CoV-2 RNA virus, the causative agent of the novel coronavirus infection (COVID-19). The study of the relationship between COVID-19 and neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease (PD), is of particular interest. With regard to PD, this relationship is multifaceted, including: (a) clinical deterioration due to social isolation, limitation of physical activity and changes in the regular lifestyle of patients; (b) exacerbation of motor and non-motor symptoms as a result of previous COVID-19 infection; (c) possible role of SARS-CoV-2 as a risk factor or trigger for the development of PD. From this point of view, as of today, some views on approaches to PD therapy are partially revised, with an emphasis on new opportunities of virus resistance using specific properties of certain drug agents. The most striking example is amantadine, a well-known representative of the adamantane group, which has a wide range of antiparkinsonian effects and additional antiviral effects. The paper highlights the current role of amantadine in PD treatment algorithms, and analyzes the advantages of amantadine sulfate (PK-Merz) in comparison with other antiparkinsonian drugs. Data obtained in studies indicating obvious protective effects of amantadine against SARS-CoV-2 are presented, and possible mechanisms of such effects and further prospects for the use of the drug in the clinic are discussed.

Key words: Parkinson's disease, COVID-19, SARS-CoV-2, amantadine, antiviral effect.



ПК-Мерц

лечение неврологических заболеваний

Способствует улучшению состояния пациента при*:

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

ПК-Мерц®. Регистрационное удостоверение П N015091/01 и П N015091/02. **Показания к применению:** Болезнь Паркинсона (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия). Экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков или других препаратов. Невралгия при опоясывающем герпесе. Нарушение vigильности (инициативности) в посткоматозном периоде (только для инфузий). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая застойная сердечная недостаточность. **Способ применения и дозы:** Внутривенно. 1-2 раза в день по 500 мл; дозу можно увеличить до 3 раз в день по 500 мл. Продолжительность вливания 3 часа (55 капель в минуту). Таблетки назначают после еды, предпочтительнее в первую половину дня. Первые 3 дня – по 1 таблетке в день, затем повышают дозу до 2 таблеток в день. Максимальная суточная доза – 600 мг. **Побочные эффекты:** Часто встречаются: головокружение, снижение остроты зрения, тошнота, сухость во рту, задержка мочи у больных с аденомой предстательной железы. **Форма выпуска:** Раствор для инфузий 200 мг/500 мл. Таблетки 100 мг. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне*.

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

ООО «Мерц Фарма»

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

Тел.: (495) 653 8 555; факс: (495) 653 8 554



Возможности репозиционирования флувоксамина для терапии COVID-19: обзор механизмов действия, исследований и рекомендаций

*О.Н. Ткачёва, Ю.В. Котовская, М.А. Чердак,
Э.А. Мхитарян, И.Г. Никитин*

В условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) важное значение приобретает поиск средств терапии как непосредственно COVID-19, так и ее осложнений, объединяемых термином "постковидный синдром". В отличие от большинства острых респираторных вирусных инфекций заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, характеризуется мультисистемным поражением, причем наиболее уязвимыми для тяжелого течения COVID-19 и формирования постковидного синдрома становятся пациенты с различными сердечно-сосудистыми, метаболическими заболеваниями, а также поражением центральной нервной системы. Разработка этиотропных средств терапии COVID-19 показала возможность репозиционирования части лекарственных препаратов, традиционно использующихся по другим медицинским показаниям. В статье представлены данные по механизмам действия флувоксамина – антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), обладающего свойствами агониста σ -рецепторов. Приводится обоснование применения указанного препарата при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, представлены данные клинических исследований терапии COVID-19 флувоксамином у пациентов из разных популяций, включая группы высокого риска. Обсуждается статус включения флувоксамина в различные клинические рекомендации, его преимущества перед другими препаратами из группы СИОЗС, а также возможность его применения с целью профилактики постковидных нарушений.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, репозиционирование, флувоксамин, клинические исследования, клинические рекомендации.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, продолжается уже в течение 2 лет. Несмотря на проводимое лечение, успехи по созданию вакцин, ежедневно COVID-19 продолжает уносить всё новые жизни. Структура смертности определяется возрастом и соматическим статусом пациентов. К наиболее уязвимым группам относятся лица

пожилого возраста, а также лица, страдающие метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки путем связывания спайковых белков с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Распространение данного типа рецепторов в организме человека (головной мозг, печень, селезенка, почки, костный мозг, тимус, носоглотка, слизистая оболочка полости рта и носа, легкие, желудок, тонкий и толстый кишечник, лимфатические узлы, кожа, эндотелий сосудов) определяет основные ткани, наиболее уязвимые для вируса SARS-CoV-2 [1]. В эндоплазматическом ретикулуме происходит репликация вируса, являющаяся пусковым фактором развития каскада реакций в рамках так называемого феномена "стресса эндоплазматического ретикулума", последствиями которого являются в том числе острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность – ведущие причины смертности при COVID-19 наряду с тромботическими осложнениями [1–3].

В основе тромботических осложнений (при COVID-19 они в основном представлены венозными тромбозами) лежат эндотелиальная дисфункция, опосредованная воспалением, COVID-ассоциированная коагулопатия, выброс цитокинов, активация тромбоцитов и комплемента [4]. Механизм тромбообразования при COVID-19 напо-

ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва.

Ольга Николаевна Ткачёва – докт. мед. наук, профессор, директор ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр".

Юлия Викторовна Котовская – докт. мед. наук, профессор, зам. директора ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр".

Мария Алексеевна Чердак – канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования.

Элен Араиковна Мхитарян – канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования.

Игорь Геннадиевич Никитин – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета.

Контактная информация: Чердак Мария Алексеевна, maria.cherdak@yandex.ru

минает сепсис-ассоциированную коагулопатию или патологию свертывающей системы крови при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, однако имеет уникальные особенности [5]. Эндотелиальная дисфункция, в основе которой лежат непосредственное воздействие вируса на клетки эндотелия и не прямые воспалительные эффекты, приводит как к снижению вазодилатации, так и к запуску дальнейших провоспалительных, прокоагулянтных и пролиферативных механизмов [6]. Данным обстоятельством обусловлено более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с исходно существующей эндотелиальной дисфункцией – сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ожирением [4, 7].

Неврологические проявления и последствия COVID-19

Нервная система относится к одной из основных мишеней вируса SARS-CoV-2. Патологическое воздействие на нервную систему не ограничивается только сосудистыми механизмами. Уже с начала пандемии в научной литературе стали появляться описания клинических случаев поражения центральной и периферической нервной системы в виде инсультов, энцефалита, острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии, синдрома Гийена-Барре, делирия, в том числе со стойкими когнитивными нарушениями [8–10]. Обсуждается повышенный риск расстройств аутистического спектра у детей, чьи матери в период беременности перенесли COVID-19 [11, 12]. Но наиболее частыми проявлениями и последствиями инфекции SARS-CoV-2 считаются дисгевзия, anosmia и психоэмоциональные нарушения, в том числе в рамках долгосрочных последствий COVID-19. В ретроспективных когортных исследованиях было показано, что по сравнению с обычными респираторными вирусными инфекциями или гриппом для COVID-19 более характерны самые разнообразные, в том числе выраженные нервно-психические нарушения. Это касается как усугубления исходных расстройств, включая нарушения эмоционального или когнитивного спектра, так и вновь развившихся состояний [13]. В нескольких метаанализах клинических исследований различного дизайна была показана большая частота тяжелого течения COVID-19 и развития постковидного синдрома у пациентов с исходными психическими и неврологическими заболеваниями [14, 15].

Под постковидным синдромом (в англоязычной литературе "post-COVID-19 syndrome", "long COVID", "post-acute sequelae of COVID-19", "chronic COVID syndrome", "long-haul COVID") подразумевается состояние, когда отдельные симптомы COVID-19 сохраняются после стихания острого инфекционного процесса. Метаанализ 55 различных симптомов COVID-19 показал, что хотя бы один негативный симптом сохранялся дольше 2 нед у 80% инфицированных пациентов, причем к наиболее частым проблемам относились общая слабость и повышенная утомляемость (58%), головная боль (44%), снижение концентрации внимания

(27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%) [16]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, "постковидный синдром" в настоящее время подразумевает любые негативные симптомы, которые возникают в 3-месячный период с момента подтвержденного или предполагаемого инфицирования вирусом SARS-CoV-2, продолжаются не менее 2 мес и не находят другого объяснения их возникновения [17]. Последствия постковидного синдрома трудно переоценить, учитывая существенное влияние на качество жизни и работоспособность. Было показано, что 2/3 пациентов, включенных в международный регистр пациентов, перенесших COVID-19, не могли вернуться к прежнему уровню работы спустя 6 мес от дебюта заболевания, причем последствия COVID-19 в абсолютном большинстве случаев затрагивали функции центральной нервной системы в виде расстройств сна, настроения, астенического синдрома, когнитивной дисфункции [18]. Это резко отличает COVID-19 от банальных респираторных вирусных инфекций. Интересно, что частота долгосрочных последствий не всегда зависит от исходной тяжести заболевания, и, несмотря на то что у пациентов с тяжелыми формами заболевания чаще встречаются долгосрочные симптомы, постковидные нарушения, такие как "туман в голове", нарушения памяти, тревожно-депрессивные проявления, встречаются и у лиц более молодого возраста с исходно более легкими формами COVID-19.

Патогенез постковидного синдрома сложен, в качестве его компонентов обсуждаются вирусопосредованное повреждение тканей легких, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, побочные эффекты препаратов, используемых при лечении COVID-19, последствия лечения в отделении интенсивной терапии (включая иммобилизацию), психосоциальные и информационные провокаторы стресса [19, 20].

Терапия COVID-19: поиск этиотропной терапии

Несмотря на накопленный с начала пандемии опыт, терапия COVID-19 в настоящее время остается предметом многочисленных дебатов. Среди основных методов – превентивные меры (включая как немедикаментозные, такие как социальное дистанцирование, масочный режим, так и вакцинопрофилактику), симптоматические и патогенетические – нацеленные на купирование отдельных симптомов или патогенетических каскадов (например, проведение антикоагулянтной или глюкокортикостероидной терапии у пациентов с риском неблагоприятных исходов). Наиболее спорными остаются вопросы, касающиеся непосредственного противовирусного действия препаратов. Все препараты с предполагаемым действием против вируса SARS-CoV-2 можно условно разделить на 2 типа: вещества, влияющие на процессы синтеза вирусных белков или РНК, а также вещества, влияющие на прочие биологические процессы организма-хозяина, облегчающие воспроизведение



Рис. 1. Сила связывания антидепрессантов с σ_1 -рецепторами ($1/K_i$, нМ) [24]. NaССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, СИОЗСин – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ТЦА – трициклические антидепрессанты, K_i – концентрация конкурирующего лиганда, соединенного с половиной доступных рецепторов в равновесном состоянии системы.

и транспорт вирусных частиц [21]. В настоящее время среди препаратов, блокирующих проникновение вируса внутрь клеток, наиболее высоким уровнем доказательности обладают препараты моноклональных антител, нашедшие применение у больных с преимущественно тяжелыми формами COVID-19 [22]. Тем не менее при лечении COVID-19 были показаны эффективность и противовирусная активность ряда препаратов, относящихся к не связанным между собой лекарственным классам (антималарийных, нейролептиков, антигистаминных средств, антидепрессантов). Сравнение их фармакологических профилей показало, что всех их объединяет способность ингибировать трансляцию матричной РНК (мРНК) или регулировать активность σ -рецепторов эндоплазматического ретикула, что легло в основу идеи о репозиционировании указанных препаратов [23, 24].

Идея репозиционирования лекарственных средств в медицине не нова. Известно много случаев, когда лекарственные препараты заняли место в терапии, значительно отличающееся от того, для чего они разрабатывались изначально. Например, амантадин, известный в настоящее время как один из противопаркинсонических препаратов, изначально был одобрен к медицинскому применению как средство для

лечения вируса гриппа типа А [25]. Хлорпромазин, родоначальник всего огромного класса нейролептиков, производное фенотиазина (противопаразитарного препарата), разрабатывался в качестве антигистаминного средства с целью использования его для усиления интраоперационного наркоза [26]. А талидомид (снотворное и противорвотное средство), трагическая история клинического применения которого дала толчок к созданию концепции современной доказательной медицины, в настоящее время нашел применение в лечении проказы и множественной миеломы [27].

σ -рецепторы и их роль в организме человека

σ -рецепторы представляют собой неопиоидные рецепторы эндоплазматического ретикула. Их биологическая роль заключается в выполнении функции белков-шаперонов. Они участвуют в стабилизации конформации крупных белковых комплексов, опосредуют противовоспалительный ответ, модулируют врожденный и адаптивный иммунный ответ, моноаминергическую и глутаматергическую передачу [28, 29]. Выделяют 2 класса σ -рецепторов: σ_1 и σ_2 , причем именно σ_1 -рецепторы наиболее хорошо изучены. Наличие у лекарственных препаратов класса антидепрессантов сродства к σ_1 -рецепторам усиливает их антидепрессивные и антиамнестические эффекты [29]. Еще до начала пандемии COVID-19 было показано, что σ_1 -рецепторы регулируют выраженность воспалительных процессов в организме за счет влияния на инозитолзависимый фермент (IRE-1) [30]. Стимуляция σ_1 -рецепторов приводила к подавлению продукции цитокинов в доклинических моделях септического шока, таким образом, предполагалось, что препараты со свойствами агонистов σ_1 -рецепторов, среди которых одним из наиболее ярких представителей является флувоксамин, могут иметь важное клиническое значение при лечении воспалительных состояний, опосредованных бактериальными инфекциями [30]. При COVID-19 агонисты σ_1 -рецепторов, как показывают результаты неклинических экспериментов, обеспечивают защиту митохондрий, активируют митофагию с целью удаления поврежденных митохондрий, предотвращают развитие феномена стресса эндоплазматического ретикула, регулируют транспорт ионов кальция, а также индуцируют аутофагию с целью предотвращения клеточной гибели в ответ на действие инфекционного агента [31]. Интересно, что способность связываться с σ_1 -рецепторами была продемонстрирована для многих антидепрессантов класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако флувоксамин обладает наиболее выраженными из всех свойствами агониста σ_1 -рецепторов (рис. 1) [32, 33].

Биологические свойства флувоксамина

В экспериментах на животных было показано, что флувоксамин снижает выраженность воспаления и демиелинизации в моделях аутоиммунных заболеваний цен-

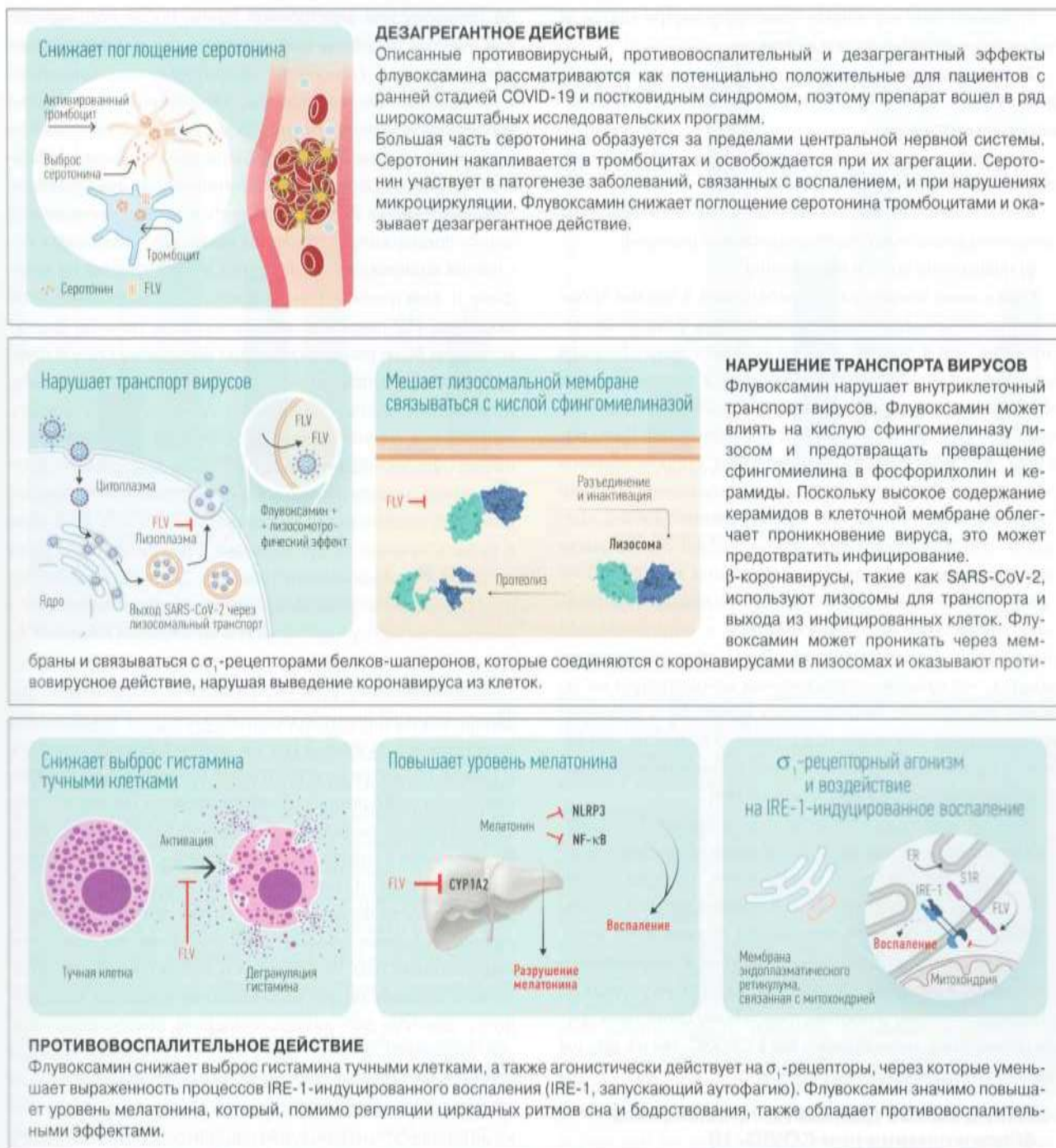


Рис. 2. Механизмы действия флувоксамина при COVID-19 [36]. CYP1A2 – цитохром P450 1A2, ER – эндоплазматический ретикулум, FLV – флувоксамин, NF- κ B – транскрипционный ядерный фактор κ B, NLRP3 – криопирин, S1R – рецептор белка σ_1 .

тральной нервной системы [34]. Кроме того, на животных моделях воспаления *in vivo* и *in vitro* были показаны противовоспалительные эффекты флувоксамина, достигавшиеся за счет подавления экспрессии генов *ICAM1*, *VCAM1*, *COX2* и *iNOS* на уровне синтеза мРНК. Примечательно, что противовоспалительные свойства флувоксамина начинали проявляться в концентрациях, близких к терапевтическим (при использовании других препаратов СИОЗС подобные

эффекты были характерны лишь для сверхтерапевтических дозировок) [35].

Как считается, потенциальное действие флувоксамина при острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, может быть опосредовано следующими положительными эффектами (рис. 2) [36–38]:

1) ингибирование кислой сфингомиелиназы (препятствует проникновению вирусных частиц в клетки);

2) препятствие вирусному транспорту внутри клеток за счет лизосомотрофического действия;

3) препятствие репликации вируса за счет стимуляции σ_1 -рецепторов и эффектов со стороны IRE-1-индуцированного воспаления;

4) снижение поглощения серотонина тромбоцитами (с предотвращением тромбообразования);

5) снижение выброса гистамина тучными клетками (со снижением риска иммуноопосредованных реакций);

6) повышение уровня мелатонина.

Повышение концентрации мелатонина в плазме крови относится к одному из интересных свойств флувоксамина. Считается, что в основе данного эффекта лежит блокада расщепления эндогенного мелатонина в печени за счет ингибирования флувоксамином ферментов цитохрома печени P450 CYP1A2 и CYP2C19. В экспериментах было показано, что применение флувоксамина сопровождалось 2–3-кратным увеличением уровней мелатонина в крови в ночное время, причем при использовании другого препарата СИОЗС, циталопрама, такой эффект отсутствовал [39]. Назначение препаратов мелатонина при COVID-19 оправдывается антиоксидантными и противовоспалительными эффектами, ассоциированными с нормализацией хронобиологических процессов. Таким образом, предполагается, что изменение плазменной концентрации мелатонина при приеме флувоксамина может быть особенно благоприятным для пациентов пожилого возраста, для которых в целом характерны снижение продукции мелатонина и расстройство циркадных ритмов [40].

Не стоит забывать, что исходно флувоксамин был одобрен к применению у человека для лечения обсессивно-компульсивного расстройства и депрессии, обладая основными типичными качествами антидепрессанта из группы СИОЗС. В качестве антидепрессанта флувоксамин является препаратом с многолетней историей клинического применения и хорошей доказательной базой, не уступая по антидепрессивному и противотревожному свойствам другим препаратам, относящимся как к СИОЗС, так и к другим классам антидепрессантов [41–43].

Клинические данные по применению флувоксамина при COVID-19

Одной из первых работ по изучению влияния амбулаторной терапии флувоксамином на степень клинического ухудшения пациентов с симптомным течением COVID-19 стало рандомизированное клиническое исследование, выполненное E.J. Lenze et al. [44]. В это исследование включались пациенты с подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и продолжительностью симптомов от 1 до 7 сут. Критериями исключения являлись потребность в госпитализации или сатурация менее 92% на момент рандомизации, а также другие декомпенсированные соматические заболевания. Исследование выполнялось полностью дистанционно – опрос пациентов проводился

по телефону или электронной почте; после подтверждения участия пациенты получали посылку с необходимым оборудованием (тонометр, пульсоксиметр, термометр) и лекарственным препаратом. Основным оцениваемым критерием эффективности терапии являлось клиническое ухудшение состояния в виде нарастания одышки и возникновения потребности в госпитализации или снижения сатурации менее 92% (потребность в кислородотерапии с целью поддержания сатурации выше 92%). Динамика состояния оценивалась также путем анкетирования по телефону и электронной почте. Всего в исследование было включено 152 пациента, из них в группу терапии флувоксамином было рандомизировано 80 человек (72 – в группу плацебо). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, этническому составу, исходному соматическому статусу, включая как сопутствующие заболевания, так и основные показатели жизнедеятельности. Режим дозирования флувоксамина, исходя из данных о его способности стимулировать σ_1 -рецепторы [32], соответствовал 100 мг 3 раза в сутки в течение 15 сут (включая 2 дня титрования дозы с оценкой переносимости терапии). За период наблюдения клиническое ухудшение состояния было отмечено у 6 пациентов из группы плацебо и ни у одного пациента из группы активной терапии. Кроме того, тяжелые нежелательные явления на фоне терапии значительно чаще встречались в группе плацебо (6 случаев против 1 тяжелого нежелательного явления в группе лечения флувоксамином). В целом, несмотря на ограничения данного исследования, связанные с небольшим объемом выборки пациентов, высоким уровнем выпадения больных из наблюдения (18 из 80 пациентов в группе активной терапии, 19 из 72 человек в группе плацебо), его результаты свидетельствовали об эффективности флувоксамина с точки зрения предотвращения ухудшения клинического состояния амбулаторных пациентов с COVID-19. Кроме того, среди преимуществ подобной терапии авторы исследования выделили безопасность, широкую доступность препарата, относительно низкую стоимость лечения, возможность проводить терапию перорально, а также отсутствие у флувоксамина в отличие от многих других СИОЗС пролонгированного воздействия на интервал QT, что важно для пациентов из групп высокого риска (часто это пациенты пожилого возраста с выраженной мультиморбидностью, в том числе в виде заболеваний сердца).

С учетом описанных выше результатов D. Seftel, D.R. Boulware в 2021 г. провели открытое проспективное исследование превентивной терапии флувоксамином в реальной амбулаторной практике в условиях вспышки COVID-19 [45]. Исследуемая популяция включала пациентов, у которых в ходе массового скринингового тестирования населения было выявлено инфицирование вирусом SARS-CoV-2 (средний возраст 42 года, межквартильный размах от 33 до 56 лет; на момент первичного наблюде-

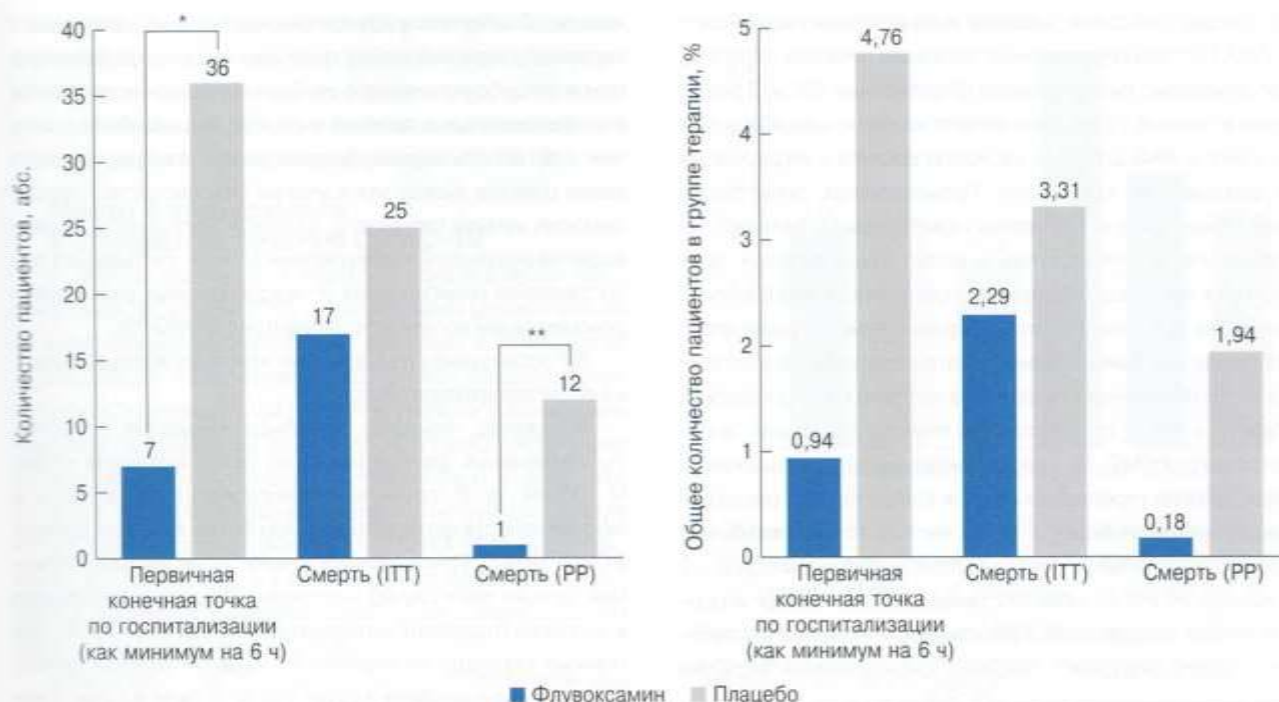


Рис. 3. Результаты исследования TOGETHER (по [46]). ITT – intention-to-treat (все включенные в исследование), PP – per-protocol (все пациенты, выполнившие требования протокола). * $p = 0,0001$; ** $p = 0,022$.

ния приблизительно половина являлись бессимптомными носителями). Далее пациентам предлагали начать прием флувоксамина, объясняя экспериментальный характер такой терапии. Всего на прием препарата (терапия по схеме 50 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) согласились 65 человек. Группу сравнения составили 48 пациентов, отказавшихся от приема препарата. Примечательно, что в группе активной терапии реже встречались асимптомные пациенты (38 vs 58% в группе без специфического вмешательства), кроме того, в данной группе было выше относительное число пациентов с сахарным диабетом и пациентов, не получающих лечение артериальной гипертензии (различия не являлись статистически значимыми). Наблюдение за пациентами показало, что в течение 14 сут ни одному из пациентов в группе активного вмешательства не потребовалась госпитализация в стационар. При этом в группе пациентов, выбравших стандартное медицинское наблюдение, 6 пациентов были госпитализированы и 2 из них потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), причем один из них скончался ($p < 0,005$, различия являлись статистически достоверными). Кроме того, сравнение пациентов 2 групп на 14-е сутки наблюдения показало, что терапия флувоксатином приводила к полному регрессу симптомов COVID-19, сохранявшихся у 60% пациентов из группы сравнения (симптомы в группе сравнения на 14-й день наблюдения включали одышку, непродуктивный кашель, постоянную тревогу, диарею, трудность концентрации внимания, боли в мышцах или суставах, головную

боль, головокружение, непереносимость физической нагрузки, боль в грудной клетке).

Крупнейшим на сегодняшний день исследованием влияния флувоксамина на прогрессирование COVID-19 у амбулаторных пациентов высокого риска стало рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование TOGETHER, проведенное в Бразилии (рис. 3) [46]. Согласно протоколу, в данное исследование включались взрослые пациенты (возраст от 18 до 102 лет), имеющие высокий риск осложнений COVID-19 (наличие хотя бы одного критерия из следующих: сахарный диабет, артериальная гипертензия, требующая постоянного приема хотя бы одного антигипертензивного средства, сердечно-сосудистые заболевания, некоторые заболевания дыхательной системы, включая бронхиальную астму, курение, ожирение с индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, состояние после трансплантации внутренних органов, иммунодефицит или длительный прием иммуносупрессантов, онкологическое заболевание в течение последних 5 лет, хроническая болезнь почек IV стадии или хронический диализ, возраст 50 лет или старше). Включаемые в исследование пациенты не были вакцинированы ни одной из доступных вакцин против COVID-19. На момент скрининга у пациентов должны были отмечаться клинические симптомы, характерные для COVID-19, продолжительность которых должна была составлять не более 7 сут. Наличие COVID-19 должно было быть подтверждено с помощью экспресс-теста и/или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с повторным экспресс-тестированием при рандомизации. Все пациенты получали лечение

по стандартной схеме ведения амбулаторных пациентов с COVID-19 (преимущественно симптоматическая терапия), дополнительно они принимали флувоксамин 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 сут или соответствующее плацебо (и сам пациент, и лечащий врач не имели доступа к информации о принимаемом препарате). Производилась регистрация всех серьезных и несерьезных нежелательных явлений, отдельно учитывались случаи нежелательных явлений, приведших к прекращению приема препарата, а также случаи, имеющие возможную связь с принимаемым препаратом. Итоговым критерием оценки результатов терапии выступало число обращений в отделение неотложной медицинской помощи в связи с нарастанием тяжести состояния, определяемого COVID-19 (продолжительность пребывания в медицинском учреждении ≥ 6 ч, не считая период ожидания медицинской помощи), а также частота госпитализации в ковидный госпиталь в связи с прогрессированием COVID-19 в период 28 сут от момента рандомизации. Среди второстепенных показателей эффективности терапии выступали скорость вирусного клиренса (определяемая методом ПЦР на 3-й и 7-й дни терапии), время до наступления клинического улучшения, число дней с респираторными симптомами, время до госпитализации без учета ее причины, смертность от всех причин и время до наступления смерти вне зависимости от причины, число дней госпитализации, а также продолжительность ИВЛ. Всего в группу активной терапии флувоксамином вошел 741 пациент, в группу плацебо – 756 пациентов. Группы были хорошо сбалансированы по демографическим переменным, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям. Средняя продолжительность симптомов до включения в исследование составила 3,8 дня. Анализ всей популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, показал, что прием флувоксамина снижал вероятность госпитализации в связи с прогрессированием COVID-19; отдельный статистический анализ популяции пациентов, в которой терапия была проведена в соответствии с протоколом (прием препарата не менее 80% дней из предусмотренных), показал еще более высокий эффект терапии (вероятность того, что частота госпитализации при приеме флувоксамина будет ниже, чем в группе плацебо, составила 99,8%, таким образом, в исследовании удалось превзойти предварительно установленное пороговое значение вероятности превосходства активной терапии 97,6%). Анализ популяции пациентов, получивших терапию в соответствии с протоколом, показал, что летальный исход при приеме флувоксамина наступил только у 1 из 548 пациентов (<1%), а в группе плацебо – у 12 из 618 пациентов (2%), различия являлись статистически значимыми. Тем не менее хорошая приверженность терапии отмечалась у 74% пациентов, принимавших флувоксамин, и у 82% пациентов, получавших плацебо. Прекратили прием терапии в связи с недостаточной переносимостью флувоксамина 84 человека, в группе плацебо число таких пациентов составило 64,

хотя по общему числу нежелательных явлений, связанных с терапией, различий между группами терапии флувоксамином и плацебо установлено не было, а общее число серьезных нежелательных явлений в группе плацебо было выше, чем при использовании флувоксамина. Авторы исследования сделали вывод, что с учетом безопасности, переносимости, низкой стоимости, широкой доступности флувоксамина результаты исследования должны учитываться при составлении национальных и международных клинических рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19.

В России одним из доступных препаратов флувоксамина является препарат Рокон.

И наконец, опираясь на обнадеживающие результаты применения флувоксамина на догоспитальном этапе, M. Calusic et al. провели исследование безопасности и эффективности флувоксамина при более тяжелых формах COVID-19 [47]. Исследование имело открытый проспективный дизайн типа случай–контроль. Лечение проводилось в условиях отделения интенсивной терапии COVID-19, где помимо стандартной терапии 51 пациент получал дополнительно флувоксамин в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 15 дней. Для сравнения результатов вмешательства использовалась группа контроля, включавшая 51 пациента, соответствующего испытуемым по возрасту, полу, статусу вакцинации против COVID-19, тяжести заболевания и сопутствующей патологии. В ходе исследования статистически значимые различия между сравниваемыми группами по числу дней респираторной поддержки, продолжительности ИВЛ или итоговой продолжительности госпитализации отсутствовали. Тем не менее терапия флувоксамином приводила к статистически достоверному снижению смертности у обсуждаемых крайне тяжелых пациентов (смертность в группе терапии флувоксамином составила 58,8%, а в контрольной группе – 76,5%; $p = 0,027$). Таким образом, авторы сделали вывод о положительном влиянии флувоксамина на выживаемость пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и указали на острую необходимость в подтверждении полученных результатов в дополнительных более крупных клинических исследованиях.

Класс-эффект или свойство молекулы флувоксамина?

Возможно ли экстраполировать данные, полученные при исследовании флувоксамина, на весь класс антидепрессантов, связывая его действие с общим антидепрессивным эффектом? Наиболее полный на момент написания настоящей статьи метаанализ, опубликованный в журнале *Lancet*, показывает, что применение антидепрессантов в целом суммарно, наоборот, ассоциировано с более высоким риском смертности при COVID-19 (рис. 4) [15].

Повышение смертности при применении психотропных препаратов при COVID-19 преимущественно связывается с их угнетающим действием на дыхательный центр, а также влиянием на интервал QT.

Отсутствие двойных слепых сравнительных рандомизированных контролируемых исследований по всем антидепрессантам, за исключением флувоксамина, не позволяет на данный момент серьезно рассматривать их в качестве препаратов для репозиционирования при COVID-19.

Место флувоксамина в стандартах лечения COVID-19

С учетом данных клинического использования флувоксамина, 23 апреля 2021 г. флувоксамин (единственный из всех антидепрессантов) был добавлен в клинические рекомендации по лечению COVID-19 NIH (Национальные институты здоровья, США) в группу средств с возможным иммуномодулирующим действием. Согласно заключению экспертов, препарат получил нейтральную оценку, что означает отсутствие данных, свидетельствующих против использования флувоксамина при COVID-19, и необходимость дополнительного подтверждения эффектов препарата в крупных и надлежащим образом спланированных клинических исследованиях [48].

В июне 2021 г. рабочая группа по разработке протоколов ведения пациентов с COVID-19 FLCCC Alliance (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance), созданная усилиями ведущих специалистов в области интенсивной терапии в марте 2020 г. с целью оптимизации подходов к ведению больных COVID-19 в условиях дефицита доказательных данных, на основе имеющихся предварительных данных, собственного практического опыта лечения постинфекционных состояний и предполагаемых патофизиологических механизмов внесла флувоксамин в протокол лечения пациентов с постковидным синдромом ("длительным COVID-19") I-RECOVER [49]. Назначение флувоксамина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в течение 15 сут в качестве первой линии терапии рекомендуется пациентам с нервно-психическими нарушениями, включая жалобы на трудность концентрации внимания, забывчивость, нарушение настроения. Рекомендуется контроль побочных эффектов со своевременной коррекцией дозировки при их развитии.

Согласно клиническим рекомендациям организации BJC HealthCare от 15 октября 2021 г., флувоксамин вошел в схему лечения пациентов из групп высокого риска с легким или умеренно тяжелым течением COVID-19, получающих лечение в домашних условиях при невозможности проведения у них терапии моноклональными антителами (т.е. в качестве средства второй линии терапии) [50]. Для инициации терапии флувоксамином пациент должен удовлетворять следующим критериям:

- 1) наличие лабораторно подтвержденного (методом ПЦР или с помощью экспресс-теста) COVID-19;
- 2) период не более 10 дней от начала симптомов;
- 3) наличие хотя бы одного или более клинических симптомов (лихорадки, кашля, одышки, миалгии, головной боли, потери вкуса или обоняния, боли в горле, заложенности и выделений из носа, тошноты, рвоты, диареи);

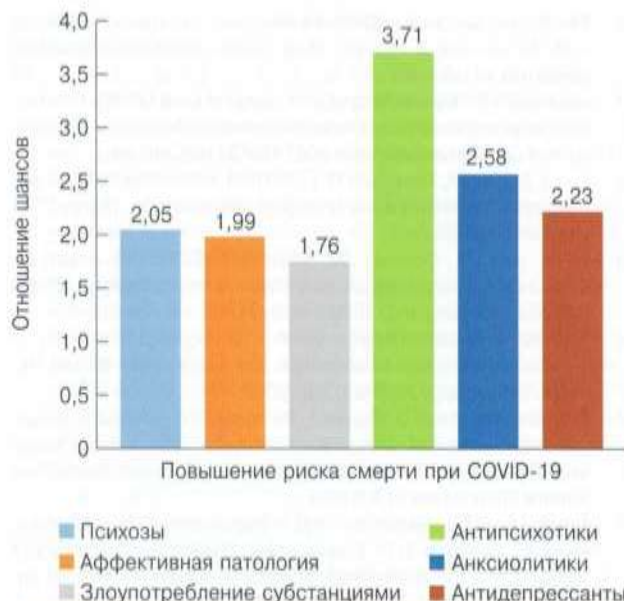


Рис. 4. Метаанализ данных 1469731 пациента с COVID-19, у 43938 из них были ментальные заболевания (по [15]). Все антидепрессанты суммарно повышают риск смерти от COVID-19 в 2,23 раза (1,06–4,71; $I^2 = 95,45\%$).

4) наличие хотя бы одного состояния/заболевания, позволяющего отнести пациента к группе высокого риска осложнений COVID-19 (включая онкологические заболевания, болезни почек и/или печени, деменцию и другие неврологические заболевания, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния/вирус иммунодефицита человека, заболевания сердца, крови, цереброваскулярные заболевания, ожирение, курение/злоупотребление наркотическими веществами, беременность).

Согласно указанным клиническим рекомендациям, флувоксамин назначается в дозе 100 мг 2 раза в сутки с продолжительностью терапии 10 сут.

В период пандемии COVID-19 был отмечен 7-кратный рост распространенности депрессии в общей популяции, который обусловлен в том числе непосредственно неблагоприятными эффектами самого вируса SARS-CoV-2, включая нарушения в рамках постковидного синдрома [51, 52]. Клинически значимая противовирусная активность флувоксамина, выражающаяся в снижении прогрессирования заболевания, а также рисков госпитализации и смертности, является важным дополнением к общему фармакологическому профилю препарата, повышая его клиническую актуальность в условиях продолжающейся пандемии, а также делает использование препарата уместным как в острой стадии заболевания, так и в период долгосрочных последствий (при постковидном синдроме).

Список литературы

1. Prasad A, Prasad M. Single virus targeting multiple organs: what we know and where we are heading? *Frontiers in Medicine* (Lausanne) 2020;7:370.

2. Phadke M, Saunik S. COVID-19 treatment by repurposing drugs until the vaccine is in sight. *Drug Development Research* 2020 Aug;81(5):541-3.
3. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021 Mar;271(2):249-58.
4. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* 2021 Apr;76(4):412-20.
5. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care (London, England)* 2020 Jun;24(1):360.
6. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews. Immunology* 2020 Jun;20(6):363-74.
7. Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, Guignabert C, Humbert M. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *The European Respiratory Journal* 2020 Jul;56(1):2001634.
8. Ермилов В.В., Барканов В.Б., Барканова О.Н., Дорофеев Н.А., Филатов В.Е. Клинико-анатомические особенности SARS-CoV-2 с острой геморрагической некротизирующей энцефалопатией. *Архив патологии* 2021;83(1):35-43.
9. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet. Psychiatry* 2020 Jul;7(7):611-27.
10. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet. Neurology* 2020 Sep;19(9):767-83.
11. Hashimoto K. Risk of neuropsychiatric disorders in offspring of COVID-19-infected pregnant women and nutritional intervention. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021 Mar; 271(2):387-9.
12. Zimmer A, Youngblood A, Adnane A, Miller BJ, Goldsmith DR. Prenatal exposure to viral infection and neuropsychiatric disorders in offspring: a review of the literature and recommendations for the COVID-19 pandemic. *Brain, Behavior and Immunity* 2021 Jan;91:756-70.
13. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet. Psychiatry* 2021 May;8(5):416-27.
14. Liu L, Ni SY, Yan W, Lu QD, Zhao YM, Xu YY, Mei H, Shi L, Yuan K, Han Y, Deng JH, Sun YK, Meng SQ, Jiang ZD, Zeng N, Que JY, Zheng YB, Yang BN, Gong YM, Ravindran AV, Kosten T, Wing YK, Tang XD, Yuan JL, Wu P, Shi J, Bao YP, Lu L. Mental and neurological disorders and risk of COVID-19 susceptibility, illness severity and mortality: a systematic review, meta-analysis and call for action. *EClinicalMedicine* 2021 Oct;40:101111.
15. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, Foiselle M, Allen B, Benedetti F, Borsini A, Casanova Dias M, Tamouza R, Leboyer M, Benros ME, Branchi I, Fusar-Poli P, De Picker LJ. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry* 2021 Sep;8(9):797-812.
16. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2021 Aug;11(1):16144.
17. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 Accessed 2021 Dec 21.
18. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021 Aug;38:101019.
19. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases (London, England)* 2021 Oct;53(10):737-54.
20. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Farjoud-Kouhanjani M, Jafari A, Sasannia F, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S, Shahisavandi M. Long COVID syndrome-associated brain fog. *Journal of Medical Virology* 2021 Oct 21;10.1002/jmv.27404. doi: 10.1002/jmv.27404. Online ahead of print.
21. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2021 Dec;51(SI-1):3372-90.
22. Cheng Q, Chen J, Jia Q, Fang Z, Zhao G. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Aging (Albany, NY)* 2021 Sep;13(18):21866-902.
23. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, O'Meara MJ, Rezeli VV, Guo JZ, Swaney DL, Tummino TA, Hüttenhain R, Kaake RM, Richards AL, Tutuncuoglu B, Foussard H, Barta J, Haas K, Modak M, Kim M, Haas P, Polacco BJ, Braberg H, Fabius JM, Eckhardt M, Soucheray M, Bennett MJ, Cakir M, McGregor MJ, Li Q, Meyer B, Roesch F, Vallet T, Mac Kain A, Miorin L, Moreno E, Naing ZCC, Zhou Y, Peng S, Shi Y, Zhang Z, Shen W, Kirby IT, Melnyk JE, Chiorba JS, Lou K, Dai SA, Barrio-Hernandez I, Memon D, Hernandez-Armenta C, Lyu J, Mathy CJ, Perica T, Pilla KB, Ganesan SJ, Saltzberg DJ, Rakesh R, Liu X, Rosenthal SB, Calviello L, Venkataramanan S, Liboy-Lugo J, Lin Y, Huang XP, Liu Y, Wankowicz SA, Bohn M, Safari M, Ugur FS, Koh C, Savar NS, Tran QD, Shengjuler D, Fletcher SJ, O'Neal MC, Cai Y, Chang JCJ, Broadhurst DJ, Klippsten S, Sharp PP, Wenzell NA, Kuzuoglu-Ozturk D, Wang HY, Trenker R, Young JM, Cavero DA, Hiatt J, Roth TL, Rathore U, Subramanian A, Noack J, Hubert M, Stroud RM, Frankel AD, Rosenberg OS, Verba KA, Agard DA, Ott M, Emerman M, Jura N, von Zastrow M, Verdin E, Ashworth A, Schwartz O, d'Enfert C, Mukherjee S, Jacobson M, Malik HS, Fujimori DG, Ideker T, Craik CS, Floor SN, Fraser JS, Gross JD, Sali A, Roth BL, Ruggero D, Taunton J, Kortemme T, Beltrao P, Vignuzzi M, García-Sastre A, Shokat KM, Shoichet BK, Krogan NJ. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020 Jul;583(7816):459-68.
24. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *European Archives in Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021 Mar;271(2):249-58.
25. Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine: the journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology* 2012 Apr;78(14):1096-9.
26. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007 Aug;3(4):495-500.
27. Shim JS, Liu JO. Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs. *International Journal of Biological Sciences* 2014 Jun;10(7):654-63.
28. Szabo A, Kovacs A, Frecska E, Rajnavolgyi E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS One* 2014 Aug;9(8):e106533.
29. Медведев В.Э. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012;4(2):105.
30. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, Gaultier A. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Science Translational Medicine* 2019 Feb;11(478):eaau5266.
31. Brimson JM, Prasanth MI, Malar DS, Brimson S, Thitlerdecha P, Tencomnao T. Drugs that offer the potential to reduce hospitalization and mortality from SARS-CoV-2 infection: the possible role of

- the sigma-1 receptor and autophagy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2021 Jun;25(6):435-49.
32. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, Oda K, Miyatake R, Fujisaki M, Shimizu E, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [¹¹C]SA4503. *Biological Psychiatry* 2007 Oct;62(8):878-83.
 33. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *European Journal of Pharmacology* 2014 Mar;727:167-73.
 34. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, Dokoochaki S, Sadeghi H, Aryanpour R, Ghanbari A. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Scientific Reports* 2017 Jul;7(1):4923.
 35. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2016 Sep;19(9):977-84.
 36. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2021 Apr;12:652688.
 37. Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? *JAMA Network Open* 2021 Nov;4(11):e2136510.
 38. Kornhuber J, Hoertel N, Gulbins E. The acid sphingomyelinase/ceramide system in COVID-19. *Molecular Psychiatry* 2021 Oct;1-8. doi: 10.1038/s41380-021-01309-5. Online ahead of print.
 39. von Bahr C, Ursing C, Yasui N, Tybring G, Bertilsson L, Röjdmarm S. Fluvoxamine but not citalopram increases serum melatonin in healthy subjects – an indication that cytochrome P450 CYP1A2 and CYP2C19 hydroxylate melatonin. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000 May;56(2):123-7.
 40. Anderson GM. Fluvoxamine, melatonin and COVID-19. *Psychopharmacology* 2021 Feb;238(2):611.
 41. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Mar 17;(3):CD006114.
 42. Liu X, Li X, Zhang C, Sun M, Sun Z, Xu Y, Tian X. Efficacy and tolerability of fluvoxamine in adults with social anxiety disorder: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018 Jul;97(28):e11547.
 43. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 2010 Aug;15(8):850-5.
 44. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(22):2292-300.
 45. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infectious Diseases* 2021 Feb;8(2):ofab050.
 46. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Medeiros Silva DC, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, de Souza Campos VH, Ribeiro Nogueira AM, Guimaraes de Almeida APF, Callegari ED, de Figueiredo Neto AD, Monteiro Savassi LC, Campos Simplicio MI, Oliveira LBRR, Harari O, Forrest JI, Sprague HRS, McKay P, Glushchenko AV, Rayner GR, Lenze EJ, Reiersen AM, Guyatt GH, Mills EJ; TOGETHER investigators. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *The Lancet. Global Health* 2022 Jan;10(1):e42-e51.
 47. Calusic M, Marcec R, Luksa L, Jurkovic I, Kovac N, Mihaljevic S, Likic R. Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: an open label, prospective cohort trial with matched controls. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2021 Nov;10.1111/bcp.15126. doi: 10.1111/bcp.15126. Online ahead of print.
 48. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf> Accessed 2021 Dec 21.
 49. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Prevention & Treatment Protocols for COVID-19. I-RECOVER Management Protocol for Long Haul COVID-19 Syndrome (LHCS). Available from: <https://covid19criticalcare.com/covid-19-protocols/i-recover-protocol/> Accessed 2021 Dec 21.
 50. BJC HealthCare. COVID-19 Adult Treatment Guidance. Updated October 15, 2021. Available from: https://covid19.bjc.org/Portals/0/PDF%20Documents/Clinical%20Resources/BJC_COVID-19_Treatment_Guidance_Final_1.pdf Accessed 2021 Dec 21.
 51. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: a meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2021 Jan-Apr;21(1):100196.
 52. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020;120(5):7-15.

Opportunities for Repositioning Fluvoxamine for COVID-19 Therapy: Review of Mechanisms of Action, Clinical Trials, and Guidelines

O.N. Tkacheva, Yu.V. Kotovskaya, M.A. Cherdak, E.A. Mkhitarian, and I.G. Nikitin

In the context of the ongoing COVID-19 pandemic, the search for therapeutic methods both for the novel coronavirus infection and its complications, united by the concept of "post-COVID-19 syndrome", becomes crucial. Unlike most acute respiratory viral infections, the disease caused by SARS-CoV-2 virus is characterized by multisystem damage. Furthermore, severe course of COVID-19 as well as development of the post-COVID-19 syndrome, is most prominent in patients with underlying cardiovascular, metabolic, and neurological disorders. The development of etiological treatment methods of COVID-19 has demonstrated the possibility of repositioning some of the drug agents traditionally used for other medical indications. This paper presents data on the mechanisms of action of fluvoxamine, an antidepressant from the drug class of selective serotonin reuptake inhibitors with properties of a σ_1 receptor agonist, the rationale for its use for COVID-19, and data from clinical trials of COVID-19 therapy with fluvoxamine in patients of different populations, including high-risk groups. We also discuss role of fluvoxamine in up-to-date guidelines and the possibility of its use in post-COVID-19 syndrome prevention.

Key words: COVID-19, post-COVID-19 syndrome, repositioning, fluvoxamine, clinical trials, clinical guidelines.

Алгоритм выбора терапии когнитивных нарушений в современной клинической практике

В.Н. Шишкова

В статье обобщены основные причины и патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений (КН) у пациентов с наиболее распространенными хроническими неинфекционными заболеваниями. Рассмотрены перспективы выбора терапевтической стратегии ведения пациентов с когнитивными расстройствами. Проведена оценка эффективности препарата Церетон в сравнении с препаратом Актовегин применительно к указанной категории пациентов по данным клинических исследований. Сделан вывод о том, что применение препарата Церетон в качестве монотерапии для коррекции КН является более обоснованным и предпочтительным, чем применение препарата Актовегин.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, коморбидность, клинические исследования, Церетон, Актовегин.

Сохранение и преумножение когнитивного потенциала каждого человека на протяжении всей жизни становится приоритетным направлением современной медицины. Принимая во внимание темпы увеличения числа пожилых людей на планете, формирование концепции активного долголетия с целью улучшения социального и экономического взаимодействия в обществе лиц разного возраста является необходимым условием дальнейшего успешного развития для многих стран, оказавшихся в ситуации демографического старения населения.

В России, как и в большинстве развитых стран, в настоящее время приблизительно 20% населения составляют граждане в возрасте старше 60 лет. Учитывая данные по рождаемости и смертности за последние десятилетия, можно с большой долей вероятности предполагать дальнейший сдвиг демографической ситуации в сторону старения населения нашей страны [1]. Такие выводы ставят перед медицинским сообществом серьезные задачи по стратегическому улучшению методов первичной и вторичной профилактики как хронических неинфекционных заболеваний, оказывающих значимое влияние на сокращение жизни населения и числа лет без инвалидности, так и актуальных инфекционных заболеваний, в том числе новой коронавирусной инфекции (COVID-19), воздействие которой на здоровье человека, а также ее отдаленные последствия в настоящее время активно изучаются. Следует подчеркнуть, что процесс увеличения распространенности в популяции социально значимых заболеваний, в том числе влияющих на ухудшение состояния когнитивных функций,

также ассоциирован с повышением доли пожилых граждан, т.е. возраст человека представляет собой важнейший неизменяемый фактор риска для большинства острых и хронических заболеваний на современном этапе. Учитывая, что количество болезней у пожилого человека может варьировать от нескольких единиц до десятков, допустимо предположить, что это зависит как от индивидуальных наследственных особенностей, так и от влияния предшествующего образа жизни, а также от эффективности реализуемых профилактических стратегий [2].

Согласно опубликованным данным, наиболее частыми патологиями, которые возникают в среднем возрасте, сопровождают течение второй половины жизни современного человека и достоверно влияют на прогрессирование когнитивного дефицита, являются острые и хронические цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания (ЦВЗ, ССЗ), метаболические болезни – ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2), бронхолегочные заболевания, патология опорно-двигательной системы – остеоартрит крупных и мелких суставов и остеопороз, а также онкологические заболевания [2].

На сегодняшний день хорошо изучены механизмы развития когнитивных нарушений (КН) при большинстве социально значимых заболеваний, таких как ССЗ, ЦВЗ и СД2. Они представляют собой совокупность сосудистых, гипоксически-ишемических и метаболических повреждений центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Эти нарушения требуют внимательного отношения со стороны невролога, поскольку только раннее выявление и коррекция всех известных факторов риска, а также незамедлительное реагирование на самые первые симптомы развивающихся состояний и заболеваний, угрожающих повреждающим эффектом на ЦНС, могут предотвратить развитие когнитивного дефицита. В реальной клинической практике этот путь

Вероника Николаевна Шишкова – докт. мед. наук, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, Москва.
Контактная информация: veronika-1306@mail.ru

является затруднительным в связи с объективными факторами, включающими широкий спектр причинных патологий и состояний, выходящих за рамки компетенции невролога [4, 5]. Следует принимать во внимание, что известные патогенетические этапы развития КН, сопровождающие течение ССЗ, ЦВЗ и СД2, особенно в сочетании с такими катализирующими факторами риска, как курение, низкая физическая активность, переедание и приверженность к нездоровой пище, состояние хронического или острого стресса, депрессивные расстройства, отсутствие ежедневной интеллектуальной активности, могут приводить к развитию когнитивных проблем уже в среднем возрасте. Необходимо также учитывать вклад в прогрессирование КН медикаментозной терапии сосудистых или метаболических заболеваний, например приема гипогликемических или антигипертензивных препаратов. Развитие эпизодов гипогликемии или гипотензии необходимо рассматривать как дополнительный фактор риска КН даже в молодом и среднем возрасте. Следует отметить, что в настоящее время с целью уменьшения указанных рисков приняты протокол депрекспайринга сахароснижающих препаратов и рекомендации по лечению гипертензии и других ССЗ у пожилых пациентов [6–8].

Принимая во внимание тот факт, что перечисленные болезни представляют совокупность наиболее частых взаимосочетаний в клинической практике, а также служат причиной снижения когнитивных функций, ухудшают качество жизни пациентов и негативно влияют на прогноз, их активная курация и профилактика осложнений должны осуществляться совместно с врачами-терапевтами, кардиологами и эндокринологами. Однако дополнительной проблемой в этой ситуации может стать полипрагмазия, возникновения которой следует всячески избегать ввиду большого количества осложнений, в том числе ухудшения состояния когнитивных функций [2, 8].

Но существует и другой подход к курации таких пациентов – с позиции знания механизмов развивающихся в ЦНС процессов, приводящих к прогрессированию когнитивного дефицита. Такой подход представляется наиболее реалистичным и оптимистичным одновременно, поскольку учитывает совокупность имеющихся в настоящее время клинических и фундаментальных знаний как о проблеме, так и о возможных путях коррекции ее проявлений на разных этапах. Известно, что долгое время КН могут игнорироваться как самим пациентом, так и врачами. Активный расспрос пациентов с СД2, ССЗ или ЦВЗ на предмет выявления ухудшения памяти, ослабления внимания и концентрации, затруднений при подборе слов или при счетных операциях, а также трудностей с ориентированием в малознакомой местности дает возможность врачу заподозрить КН [9]. Необходимо подчеркнуть, что пациенты не всегда акцентируют свое внимание на когнитивных проблемах, чаще они активно жалуются на симптомы поражения

ЦНС, сопровождающие КН, – головокружение, различные “шумовые эффекты” в ушах или голове, головную боль и слабость. Таким образом, проведение скринингового нейропсихологического обследования для выявления КН у всех пришедших на прием пациентов неоправданно, но оно должно быть проведено у впервые обратившихся пациентов с СД2, ССЗ или ЦВЗ, особенно при наличии жалоб на ухудшение памяти, рассеянное внимание, невозможность сосредоточиться, а также, в случае сопровождения родственниками, при наличии симптома “поворачивающейся головы” и активного свидетельства близких об ухудшении состояния когнитивной сферы пациента за последнее время [10].

Существующие на сегодняшний день стратегии выбора терапии КН учитывают многоплановость их развития, а критериями выбора препаратов являются их доказанная клиническая эффективность и способность влиять на ключевые этапы патогенеза нарушений, а также возможность восстановления функционирования ЦНС. В настоящее время за право называться препаратом, оказывающим оптимальное лечебное воздействие при КН, борются лекарственные средства, улучшающие энергетический метаболизм нейронов, обладающие антиоксидантными свойствами, устраняющие структурные и функциональные изменения нейрональных мембран и корректирующие дисбаланс нейротрансмиттерных систем. Следует отметить, что восстановление холинергической нейротрансмиссии является одной из важных мишеней лекарственной терапии при КН, которая способствует улучшению таких когнитивных функций, как память, внимание, познавательная деятельность и обучение [11]. Таким образом, выбор лекарственных средств для поддержания и улучшения состояния когнитивных функций у пациента с распространенными сосудистыми или метаболическими заболеваниями должен осуществляться на основании двух главных принципов: максимально возможное воздействие на патогенез и коррекция клинических проявлений. Принимая во внимание известные факты, можно предполагать, что препарат, оказывающий прямое или опосредованное действие на холинергическую нейротрансмиссию, будет предпочтительным для пациента с КН. Вместе с тем нейротрофическое воздействие также является ключевым для восстановления функционирования ЦНС, поэтому очевидно, что применение лекарственных средств, потенциально влияющих как на нейротрансмиссию, так и на структурное восстановление, будет наиболее перспективным ввиду охвата большего числа клинических случаев в реальной практике. Для наглядности проведем сравнение двух вариантов терапии КН у пациентов с ССЗ, СД2 и ЦВЗ – препаратами Церетон и Актовегин, с учетом вышеописанных критериев выбора.

Препарат Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват крови телят. В официально зарегистрированной инструкции препарата фармакотера-

пептическая группа, к которой он принадлежит, обозначена как "стимулятор регенерации тканей", т.е. это неспецифический стимулятор регенерации любых тканей в организме человека, что соответствует основным показаниям к топическому применению препаратов, содержащих депротеинизированный гемодериват крови телят [12]. Следует отметить, что в нашей стране, как и в других странах, депротеинизированный гемодериват крови телят – это не только препарат Актовегин, но и, к примеру, хорошо известный препарат Солкосерил, а показания для местного применения у них одинаковые – это лечение ран, трофических язв, профилактика и лечение пролежней, ожогов и обморожений. Препараты, содержащие депротеинизированный гемодериват крови телят (Солкосерил, Актовегин), улучшают транспорт кислорода и глюкозы к клеткам, находящимся в условиях гипоксии, повышают синтез внутриклеточного аденозинтрифосфата и способствуют увеличению доли аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования, что приводит к активизации репаративных процессов в тканях, особенно в тех, в которых преобладает клеточная форма регенерации (эпителий кожи, слизистые оболочки, кроветворная и рыхлая соединительная ткань и т.д.), что и отразилось в показаниях к клиническому применению. Длительное время у нас в стране пользовались большим успехом мазь и гель Актовегин с аналогичными показаниями, как у Солкосерила. В официальной инструкции препарата Актовегин (раствор для инъекций или таблетки) среди зарегистрированных показаний к его применению нет ни одного самостоятельного повода для назначения этого препарата, т.е. во всех клинических ситуациях он используется только как вспомогательный элемент терапии. Поскольку для внесения каждого показания в официальную инструкцию любого препарата необходимо провести исследования для подтверждения эффективности в данной клинической ситуации, то мы видим, что производитель честно предупреждает и подчеркивает, что применение препарата Актовегин возможно только в составе комплексной терапии [12].

Среди показаний для применения в комплексной терапии представлены следующие: симптоматическое лечение КН, включая постинсультные КН и деменцию; симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий; симптоматическое лечение диабетической полиневропатии. Как видно из перечисленного, ни в одном из показаний Актовегин не является основным препаратом или препаратом выбора. Таким образом, получается, что можно его добавить к терапии, а можно и воздержаться, учитывая общую стоимость терапии и не ключевую позицию препарата для лечения указанных состояний, в том числе КН. Возможно, это объясняется тем, что за более чем 40-летнюю историю применения Актовегина данные, подтверждающие его эффективность в отношении коррекции КН, были получены либо на животных моделях,

либо в небольших или неконтролируемых исследованиях с низким уровнем доказательности, в некоторых исследованиях наибольшее улучшение отмечалось только при совместном применении Актовегина с другими нейрометаболическими препаратами, а самое крупное и тщательно спланированное исследование включало всего 503 пациента, из них Актовегин получали только 248 человек [13–17]. Предположение о наличии у Актовегина эргогенного эффекта, т.е. эффекта повышения умственной и физической работоспособности, а также оптимизации процессов восстановления, аналогичного действию, например, мельдония (также улучшающего утилизацию глюкозы и повышающего энергетический потенциал клеток), не нашло подтверждения в клинических исследованиях [18].

Таким образом, нисколько не умаляя клинических достоинств препаратов, содержащих депротеинизированный гемодериват крови телят, в том числе препарата Актовегин, можно сделать вывод о том, что, несмотря на многолетнюю историю применения, их положительное действие при большинстве КН не было должным образом подтверждено. Однако, учитывая положительный системный метаболический эффект этих препаратов, их применение может быть хорошим дополнением к терапии у пациентов с диабетической полиневропатией или периферическими трофическими нарушениями при сосудистых заболеваниях, а также их можно назначать в дополнение к ноотропным средствам.

Рассмотрим с тех же позиций препарат Церетон (холина альфосцерат). Согласно официальной инструкции, фармакотерапевтическая группа, к которой он принадлежит, – ноотропные средства, а по механизму реализации эффекта препарат является центральным холинотимулятором, который через донацию холина и активацию холинергических процессов в ЦНС улучшает состояние когнитивных функций [19, 20]. При этом, согласно данным метаанализа, холина альфосцерат является наиболее эффективным в отношении холинергической активации среди всех препаратов-доноров холина [21]. В клинических исследованиях была подтверждена эффективность холина альфосцерата в терапии КН у пациентов с начальными стадиями болезни Альцгеймера, с сосудистой деменцией, а также в остром и отдаленных периодах инсульта и транзиторной ишемической атаки [22–25]. В исследованиях сообщалось, что повышение уровня ацетилхолина в гиппокампе на фоне приема холина альфосцерата связано не только с улучшением памяти и внимания, но также с регрессом других симптомов, сопровождающих КН (усталость, головокружение) [25]. Кроме воздействия на холинергическую трансмиссию, холина альфосцерат играет роль опосредованного модулятора дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиссии, способствуя нормализации уровней дофамина и серотонина в ЦНС [26]. Учитывая, что указанные моноаминергические системы связаны с чувствами и эмоциями, включая мотивацию, тревогу и депрессию, в

настоящее время начаты исследования у здоровых добровольцев по изучению влияния холина альфосцерата в этой сфере. В опубликованном недавно двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании прием холина альфосцерата в дозе 400 мг/сут на протяжении 2 нед у здоровых добровольцев способствовал достоверному повышению мотивации в период проведения терапии, но без увеличения тревожности [27]. Исследователи предполагают, что препараты холина альфосцерата можно использовать для повышения мотивации у здоровых индивидуумов. Еще одним доказанным механизмом действия холина альфосцерата является его стимулирующее влияние на синтез основного компонента фосфолипидного комплекса нейрональных мембран – фосфотидилхолина, что обуславливает не только функциональное, но и структурное восстановление ЦНС [20]. Дополнительно описано нейротрофическое действие, реализуемое через усиление секреции фактора роста нервов и рецепторов к нему, что сопровождается восстановлением роста аксонов и дендритов нейронов, улучшая межнейронную проводимость, способствуя появлению новых синапсов и в целом увеличению темпов восстановления при различных повреждениях ЦНС [28].

В официальной инструкции препарата Церетон указаны следующие основные показания к его применению: нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (острый и восстановительный периоды) и геморрагическому типу (восстановительный период); психоорганический синдром на фоне инволюционных и дегенеративных процессов головного мозга; последствия цереброваскулярной недостаточности или первичные и вторичные когнитивные нарушения у пожилых, характеризующиеся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации и инициативности, снижением концентрации внимания; нарушение поведения и аффективной сферы в старческом возрасте (эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса), старческая псевдомеланхолия; мультиинфарктная деменция. Для каждого из зарегистрированных показаний были проведены соответствующие исследования, подтвердившие эффективность препарата. Таким образом, учитывая вышеизложенное, становится очевидным тот факт, что в практическом плане применение препарата Церетон в монотерапии для коррекции КН является более обоснованным, чем применение препарата Актовегин.

Следует подчеркнуть, что многолетний успешный клинический опыт применения препарата Церетон в условиях стационара, а также в амбулаторной практике ежегодно дополняется данными о хорошей переносимости и безопасности препарата [29–34]. Принимая во внимание разные возможности для проведения курса терапии в стационаре и в амбулаторных условиях, целесообразна следующая схема применения препарата Церетон: в стационаре можно начинать с применения внутривенных или

внутримышечных инъекций в суточной дозе 1000 мг в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный прием капсул Церетон по 2 капсулы утром и 1 капсуле днем длительностью до 6 мес, а в амбулаторных условиях можно сразу назначить капсулы Церетон согласно той же схеме.

Список литературы

1. Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе. Вестник РАМН 2015;70(3):348-54.
2. Шишкова В.Н. На приеме пожилой коморбидный пациент: представляем акценты. Consilium Medicum 2019;21(9):48-53.
3. Шишкова В.Н., Котова М.Б., Капустина Л.А., Имамгазова К.Э. Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Терапия 2021;50(8):158-63.
4. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Современный взгляд на механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возможность их коррекции. Нервные болезни 2021;2:41-7.
5. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(6):114-8.
6. Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Новые возможности для улучшения когнитивных функций у пожилых пациентов в практике терапевта. Нервные болезни 2021;1:59-63.
7. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., Краснов Г.С., Кочетков А.И., Переверзев А.П. Депрескрийбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы. Клиническая фармакология и терапия 2019;28(3):62-7.
8. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Шарашкина Н.В., Остапенко В.С. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Клинические рекомендации. Кардиология: новости, мнения, обучение 2017;16(1):76-90.
9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с.
10. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 448 с.
11. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 128 с.
12. Актовегин: инструкция по применению. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_111.htm Ссылка активна на 20.12.2021.
13. Шамалов Н.В., Стаховская Л.В., Шетова И.М., Анисимов А.В. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;2:13-7.
14. Hoyer S, Betz K. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (actovegin). Archives of Gerontology and Geriatrics 1989 Sep-Oct;9(2):181-92.
15. Krüger G, Quadbeck G. [The electroencephalogram of the rat in oxygen deficiency as an indicator of drug effects on cerebral metabolism]. Arzneimittelforschung 1972 Feb;22(2):451-6.
16. Lanner G, Argyropoulos G. [Pharmacological effect of Solcoseryl on the metabolism of the brain. Animal experiments and clinical research]. Wiener Medizinische Wochenschrift 1975;125:681-5.
17. Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, Zakharov VV, Eeg M, Vigonius U. A randomized double-blind placebo-controlled trial of actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment ARTEMIDA study

- design. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2013 Dec;3(1):459-67.
18. Søndergård SD, Dela F, Helge JW, Larsen S. Actovegin, a non-prohibited drug increases oxidative capacity in human skeletal muscle. *European Journal of Sport Science* 2016 Oct;16(7):801-7.
 19. Церетон: инструкция по применению. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36322.htm Ссылка активна на 20.12.2021.
 20. Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology* 1997;48:649-84.
 21. Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Rea R, Amenta F, Fasanaro AM. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *Journal of Experimental Pharmacology* 2012 Dec;4:163-72.
 22. Parnetti L, Abate G, Bartorelli L, Cucinotta D, Cuzzupoli M, Maggioni M, Villardita C, Senin U. Multicentre study of l-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. *Drugs & Aging* 1993 Mar-Apr;3(2):159-64.
 23. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Therapeutics* 2003 Jan;25(1):178-93.
 24. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mechanisms of Ageing and Development* 2001 Nov;122(16):2041-55.
 25. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *Journal of the Neurological Sciences* 2007 Jun;257(1-2):264-9.
 26. Tayebati SK, Tomassoni D, Nwankwo IE, Di Stefano A, Sozio P, Cerasa LS, Amenta F. Modulation of monoaminergic transporters by choline-containing phospholipids in rat brain. *CNS & Neurological Disorders. Drug Targets* 2013 Feb;12(1):94-103.
 27. Tamura Y, Takata K, Matsubara K, Kataoka Y. Alpha-glycerolphosphorylcholine increases motivation in healthy volunteers: a single-blind, randomized, placebo-controlled human study. *Nutrients* 2021 Jun;13(6):2091.
 28. Путилина М.В. Персонализированный выбор препаратов-предшественников холина с позиций доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020;120(6):144-51.
 29. Шишкова В.Н., Малюкова Н.Г., Токарева Р.Б. Изучение эффективности препарата Церетон в комплексной нейрореабилитационной терапии. *Лечебное дело* 2020;1:55-62.
 30. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Есин Р.Г., Кольяк Е.В., Новикова Л.Б., Приказчиков С.В., Рябов А.Г., Умарова Х.Я., Бойко А.Н. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112(3-2):10-4.
 31. Буйволова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е., Вашкевич В.В. Опыт применения церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2009;109(5-2):58-62.
 32. Шахпарова Н.В., Кадыков А.С. Применение холина альфосцерата у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. *Трудный пациент* 2011;9(1):27-30.
 33. Шавловская О.А. Опыт применения препарата Церетон (холин альфосцерат) в клинической практике. *Русский медицинский журнал* 2011;19(9):557-61.
 34. Старчина Ю.А. Применение препарата церетон в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2011;2:81-5.

Algorithm for Choice of Treatment for Cognitive Impairment in Current Clinical Practice

V.N. Shishkova

The paper summarizes main causes and pathogenetic mechanisms of the development of cognitive impairment in patients with the most common chronic non-infectious diseases. We consider opportunities in choosing therapeutic strategy for managing patients with cognitive disorders. We evaluate the efficacy of the drug agent Cereton in comparison with Actovegin in relation to the indicated patient population based on the data obtained from clinical trials. We conclude that use of Cereton as monotherapy for cognitive impairment treatment appears to be more reasonable and preferable than use of Actovegin.

Key words: cognitive impairment, comorbidity, clinical trials, Cereton, Actovegin.

Церетон®

КОГНИТИВ ВКЛЮЧАЕТ

ON



Церетон® направлен на восстановление и поддержку функций головного мозга на всех стадиях ишемии



Полимодальное действие
способствует

- восстановлению поврежденных клеточных мембран¹
- улучшению холинергической передачи¹
- улучшению мозгового кровотока¹

Восстановление и поддержка

- когнитивных^{2,3}
- двигательных^{2,4,5}
- эмоциональных функций^{2,3}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Церетон® от 27.01.2021.

2. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Применение холина альфосцерата у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. Трудный пациент. 2011; 9(1): 27-30.

3. Barbagallo Sangiorgi G. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad Sci. 1994; 717: 253-269.

4. Parnetti L. et al. Multicentre study of L-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. Drugs Aging. 1993; 3(2): 159-164.

5. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. Mech Ageing Dev. 2001; 122(16): 2041-2055.

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7, тел.: [495] 231-15-12; e-mail: info@sotex.ru
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.



Направления защиты головного мозга при операциях по поводу аортального стеноза у пациентов с цереброваскулярной болезнью

А.В. Рябцев, К.В. Китачев, Н.В. Цыган, И.В. Литвиненко

Одной из важнейших демографических проблем современного общества является старение населения, что сопровождается возрастанием числа заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом, среди которых можно выделить дегенеративное поражение аортального клапана и цереброваскулярную болезнь. В статье представлены результаты обследования 120 пациентов, которым были выполнены плановые операции протезирования аортального клапана (основная группа, $n = 105$) и брюшной аорты (контрольная группа, $n = 15$). Всем пациентам было проведено динамическое (пред- и послеоперационное) неврологическое, нейропсихологическое, психометрическое и инструментальное обследование. В предоперационном периоде неврологические нарушения (рассеянные органические симптомы или неврологический синдром) были выявлены у 59,1% пациентов, из них у 11,7% в анамнезе был диагностирован инсульт. Послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована только после протезирования аортального клапана: при открытой операции – у 42,9% пациентов, при эндоваскулярной – у 28,6%. Также в статье на основании данных литературы рассмотрены методы периоперационной церебропротекции. Учитывая современные представления о ведущей роли церебральной гипоперфузии и церебральной эмболии как факторов, влияющих на состояние головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения, а также высокую распространенность цереброваскулярной болезни у этой категории пациентов, сделан вывод о том, что использование антигипоксических и нейропротективных лекарственных препаратов с целью профилактики послеоперационной мозговой дисфункции является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: послеоперационная мозговая дисфункция, цереброваскулярная болезнь, протезирование аортального клапана, протезирование брюшной аорты, церебропротекция.

Одной из наиболее значимых демографических характеристик XXI века является повышение средней продолжительности жизни и, как следствие, увеличение доли населения старшей возрастной группы. Также отмечается увеличение распространенности заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом, в частности цереброваскулярных болезней и приобретенных пороков клапанов сердца [1–6]. В большой степени это обусловлено неуклонным увеличением частоты встречаемости у лиц пожилого возраста таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, мерцательная аритмия, дислипидемия и ишемическая болезнь сердца, и их сочетаний [1, 4, 7].

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург.

Александр Владимирович Рябцев – аспирант.

Кирилл Витальевич Китачев – канд. мед. наук, нач. отделения сосудистой хирургии первой кафедры и клиники хирургии (усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова.

Николай Васильевич Цыган – докт. мед. наук, доцент, зам. нач. кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова.

Игорь Вячеславович Литвиненко – докт. мед. наук, профессор, нач. кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова.

Контактная информация: Рябцев Александр Владимирович, ryabtsev26@gmail.com

Основной причиной развития пороков сердца у жителей развитых стран является дегенеративное поражение и кальцификация клапана аорты. В исследовании Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease удельный вес поражения аортального клапана составил 44,3%, в том числе стеноз – 33,9% [4]. По данным метаанализа 7 исследований, проведенных в экономически развитых странах и включавших 9723 человека в возрасте старше 75 лет, распространенность аортального стеноза составила 12,4%, а тяжелого аортального стеноза – 3,4% [8]. Естественное течение аортального стеноза может сопровождаться длительным периодом с минимальными клиническими проявлениями, однако по мере их развития (стенокардия, синкопе, сердечная недостаточность) прогноз заболевания становится неблагоприятным – при отсутствии хирургического лечения средняя продолжительность жизни составляет от 2 до 5 лет, а также существенно повышается риск внезапной смерти [9]. Следует отметить, что 12-летняя выживаемость после хирургического лечения приобретенных пороков аортального клапана составляет 70%, а в отсутствие такового при естественном течении заболевания – лишь 10% [10]. В современной кардиохирургической практике протезирование в условиях искусственного кровообращения и транскатетерная имплантация аортального клапана счи-

таются основными методами лечения стеноза аортального клапана, а частота их выполнения стабильно увеличивается во всем мире на протяжении уже более 10 лет [11–13].

Несмотря на то что в настоящее время в мировой клинической практике существуют расхождения в терминологии касательно цереброваскулярной болезни, ее актуальность, особенно у пожилых пациентов, не вызывает сомнений. Отечественными неврологами для определения хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга в основном используется термин "дисциркуляторная энцефалопатия", однако зарубежный подход сфокусирован именно на нарушениях когнитивных функций, достигающих на финальных этапах заболевания уровня деменции [14, 15]. Также к цереброваскулярной болезни относят острые нарушения мозгового кровообращения: преходящее нарушение мозгового кровообращения и инсульты [16]. В Российской Федерации в период 2010–2018 годов было отмечено возрастание первичной заболеваемости цереброваскулярными патологиями, что наиболее вероятно связано с расширением возможностей инструментальной диагностики в сосудистых центрах страны и определяет необходимость оценки факторов риска для проведения первичной и вторичной профилактики, а также совершенствования лечебных мероприятий [17].

Эффективность хирургического лечения в кардиохирургической практике оценивается не только по достижению цели оперативного вмешательства, но и по отсутствию осложнений. По данным многочисленных исследований, при развитии неврологических нарушений в периоперационном периоде у пациентов отмечаются более высокие смертность, длительность пребывания в стационаре и в отделении реанимации, значительно увеличиваются финансовые затраты на обследование и лечение, а также повышается вероятность более длительной вспомогательной вентиляции легких и развития вторичных инфекционных осложнений [18, 19].

В 2010–2013 годах в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете были проведены взаимодополняющие экспериментальные и клинические исследования, результаты которых позволили разработать концепцию послеоперационной мозговой дисфункции, определить патогенетические варианты повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения, а также патогенетически обосновать соответствующие им клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции:

- периоперационный инсульт;
- симптоматический делирий раннего послеоперационного периода;
- отсроченные когнитивные нарушения.

Последующие исследования по проблеме послеоперационной мозговой дисфункции в хирургии позволили до-

полнить представления о повреждении и защите головного мозга при хирургическом лечении (рисунок) [20].

Послеоперационная мозговая дисфункция – это изменение структурного и функционального состояния головного мозга, преимущественно сосудистого генеза, возникающее в хирургической практике в интраоперационном или раннем послеоперационном периоде и проявляющееся в виде преходящих или стойких нарушений функций нервной системы [21]. К наиболее значимым факторам интраоперационного нарушения церебральной гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения относят церебральную гипоперфузию и церебральную (прежде всего кардиocereбральную) эмболию. В качестве дополнительных факторов нарушения церебральной гемодинамики, способствующих повреждению головного мозга, рассматривают непуглизирующий характер мозгового кровотока, нарушение его ауторегуляции, артериовенозный дисбаланс, ишемическое и реперфузионное повреждение, повреждение гематоэнцефалического барьера [22–24]. По данным литературы, клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции при протезировании аортального клапана распределены по частоте следующим образом [25–31]:

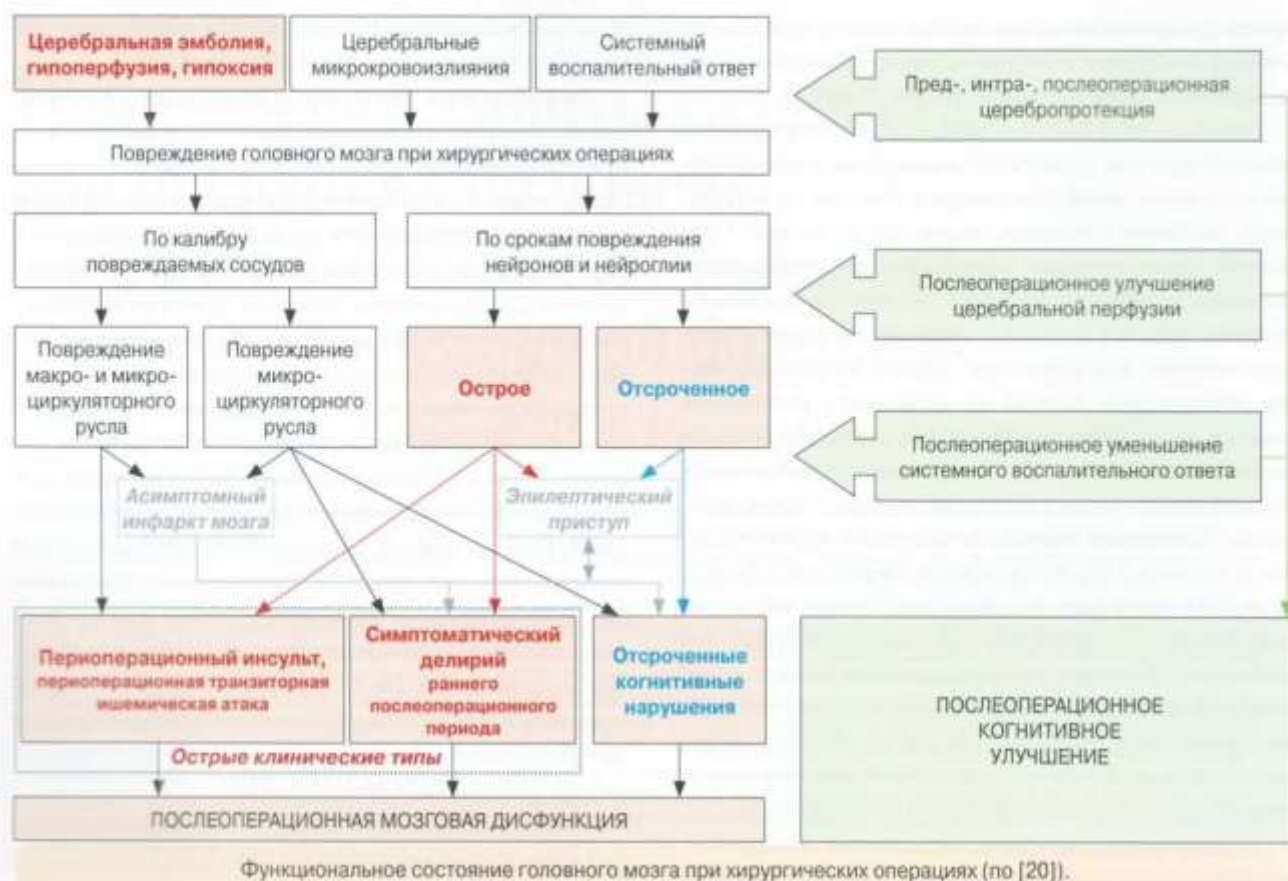
- периоперационный инсульт – 1–9% (периоперационный асимптомный инфаркт мозга – 58–100%);
- симптоматический делирий раннего послеоперационного периода – 7–52%;
- отсроченные когнитивные нарушения – 10–80%.

Также целесообразно отметить, что периоперационный инсульт относится к внутригоспитальным инсультам, характеризующимся определенными трудностями диагностики и особенностями лечения [32].

Единство патофизиологических механизмов развития периоперационного инсульта, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и отсроченных когнитивных нарушений позволяет предполагать патологическую синергию с цереброваскулярной болезнью, которая имеет место у большинства пациентов кардиохирургического профиля, особенно у пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана [26, 33].

Нами было обследовано 105 пациентов (80 мужчин, 35 женщин) в возрасте 64 [58; 75] лет, которым были выполнены плановые операции протезирования аортального клапана. Пациенты в зависимости от вида оперативного вмешательства были разделены на 2 группы – группу открытой операции (открытая операция протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения) и группу эндоваскулярной операции (эндоваскулярная имплантация аортального клапана).

В качестве группы контроля были обследованы пациенты, которым выполнялись плановые операции протезирования брюшной аорты (табл. 1).



По результатам обследования в предоперационном периоде неврологические нарушения (рассеянные органические симптомы или неврологический синдром) были выявлены у 71 пациента (59,1%), из них у 14 пациентов (11,7%) в анамнезе был диагностирован инсульт. В большинстве случаев рассеянные органические симптомы были представлены одним или несколькими симптомами, такими как асимметрия лица, девиация языка, горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм, снижение поверхностных брюшных рефлексов, асимметрия глубоких рефлексов с конечностей, патологические пирамидные кистевые рефлексы, неустойчивость в пробе Ромберга, нестойкий тремор при выполнении координаторных проб. Распределение неврологических нарушений, а также результаты нейропсихоло-

гического и психометрического обследования в предоперационном периоде представлены в табл. 2.

По результатам неврологического, нейропсихологического и лабораторно-инструментального обследования послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована у 44 пациентов (36,7%) обеих основных групп. В контрольной группе протезирования брюшной аорты ни один из клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции не был выявлен (табл. 3).

С целью снижения риска развития послеоперационной мозговой дисфункции необходимо определение персонализированной стратегии, направленной на предоперационную церебропротекцию, основанную на выявлении факторов риска и их коррекции [34]. С учетом представления о патогенезе развития послеоперационной мозговой дисфункции и цереброваскулярной болезни, а именно о преимущественном поражении сосудов микро- и макроциркуляторного русла головного мозга, а также на основании анализа данных литературы обращает на себя внимание общность факторов риска этих состояний: возраст, пол, уровень образования, снижение когнитивных функций, тревожно-депрессивные расстройства, диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, систолическая дисфункция (фракция выброса менее 40%), ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, кардиохирургические операции в анамнезе, инсульт в анамнезе,

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Параметр	Группа контроля (n = 15)	Группа открытой операции (n = 98)	Группа эндоваскулярной операции (n = 7)
Количество мужчин, n (%)	11 (73,3)	75 (76,5)	5 (71,4)
Количество женщин, n (%)	4 (26,7)	23 (23,5)	2 (28,6)
Возраст, годы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	64 [60; 68]	65 [57; 72]	79 [79; 81]

Обозначения здесь и в табл. 2: Me [Q₂₅; Q₇₅] – медиана [25-й; 75-й квартили].

гемодинамически значимый атеросклероз церебральных артерий, атеросклероз восходящей аорты, почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни периферических сосудов, резкая отмена антиромботической терапии перед операцией, курение, злоупотребление алкоголем [18, 19, 28, 34].

Одним из направлений профилактики интраоперационного повреждения головного мозга при протезировании аортального клапана у пациентов с цереброваскулярной болезнью является фармакологическая защита нервной ткани. В настоящее время имеются данные об эффективности ряда лекарственных препаратов, используемых в экспериментальных исследованиях и в кардиохирургической практике, таких как тиопентал, изофлуран, пропофол, ксенон, β -блокаторы, нимодипин, лидокаин, маннитол, магния сульфат, ганглиозид GM1, клонидин (агонист ГАМК-рецепторов (ГАМК – γ -аминомасляная кислота)), ремацимид (антагонист NMDA-рецепторов (NMDA – N-метил-D-аспартат)), глюкокортикостероиды, пенекиклидина гидрохлорид (селективный антагонист мускариновых рецепторов), пекселизумаб (моноклональное антитело к фактору C5 системы комплемента), простаглицлин, аспротинин, улинастатин (ингибитор протеаз), ривастигмин [25, 34].

Учитывая современные представления о ведущей роли церебральной гипоперфузии и церебральной эмболии как факторов, влияющих на состояние головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения, использование антигипоксических и нейропротективных лекарственных препаратов с целью профилактики послеоперационной мозговой дисфункции является патогенетически обоснованным. У большинства пациентов, которым показано протезирование аортального клапана, имеются клинические и/или нейровизуализационные признаки цереброваскулярной болезни [35], что может определять потенциальное направление церебропротекции у этой категории пациентов. Окислительный стресс, приводящий к образованию избыточного количества свободных радикалов, способствует прогрессированию церебральной ишемии и играет важную роль в патогенезе цереброваскулярной болезни. Одним из возможных способов снижения уровня метаболического ацидоза и пролонгации энергопродукции считается использование промежуточных продуктов цикла Кребса. Для достижения этих целей в клинической практике широко используются антиоксиданты – химические соединения, механизм действия которых основан на торможении свободнорадикальных процессов в тканях и выраженном эндотелиопротективном эффекте [36–39]. Одним из представителей этой фармакологической группы является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малат, соединение яблочной кислоты, которое отличается высокой биодоступностью и эффективностью [40, 41]. Малат легко проникает через гематоэнцефалический барьер, в физиологических условиях яв-

Таблица 2. Результаты неврологического, нейропсихологического и психометрического обследования пациентов в предоперационном периоде

Параметр	Группа контроля (n = 15)	Группа открытой операции (n = 98)	Группа эндоваскулярной операции (n = 7)
Рассеянные органические симптомы или неврологический синдром, n (%)	5 (33,3)	61 (62,2)	5 (71,4)
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (6,7)	12 (12,2)	1 (14,3)
<26 баллов по MoCA и/или <16 баллов по FAB, n (%)	5 (33,3)	69 (70,4)	5 (71,4)
Средний балл по подшкале "тревога" HADS (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	4 [2; 6]	5 [2; 6]	6 [6; 7]
Субклинически выраженная тревога, n (%)	2 (13,3)	17 (17,4)	2 (28,6)
Средний балл по подшкале "депрессия" HADS (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	4 [2; 6]	5 [2; 6]	5 [4; 7]
Субклинически выраженная депрессия, n (%)	Нет	17 (17,4)	2 (28,6)

Обозначения: FAB – Frontal Assessment Battery (батарея лобной дисфункции), HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

Таблица 3. Послеоперационная мозговая дисфункция у пациентов (n (%))

Параметр	Группа контроля (n = 15)	Группа открытой операции (n = 98)	Группа эндоваскулярной операции (n = 7)
Послеоперационная мозговая дисфункция	Нет	42 (42,9)	2 (28,6)
Острые клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции	Нет	19 (19,4)	1 (14,3)
периоперационный инсульт	Нет	2 (2,0)	Нет
симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	Нет	17 (17,4)	1 (14,3)
Отсроченные когнитивные нарушения	Нет	29 (29,6)	1 (14,3)

ляется промежуточным компонентом цикла Кребса, однако становится дефицитным при гипоксии [36].

Помимо антиоксидантного и эндотелиопротективного действия данная группа лекарственных препаратов обладает дезинтоксикационными свойствами, что было продемонстрировано в экспериментальной работе, посвященной

профилактике токсических повреждений на модели эндотоксикоза перитонеального генеза [42]. Результаты этой работы возможно экстраполировать более широко, как на кардиохирургическую практику, особенно на операции на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, которые сопровождаются системной воспалительной реакцией и высокой вероятностью системного гипоксического поражения головного мозга [43, 44], так и в целом на гипоксически-ишемические повреждения головного мозга.

На основании результатов проведенного нами исследования и данных литературы можно утверждать, что большинство пациентов с тяжелым стенозом аортального клапана, требующим хирургической коррекции, имеют клинические и/или нейровизуализационные признаки цереброваскулярной болезни. В нашей работе обращает на себя внимание высокая частота встречаемости клинических признаков цереброваскулярной болезни (неврологическая симптоматика и когнитивные нарушения) у пациентов с приобретенным пороком аортального клапана в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), несмотря на схожие возраст ($p > 0,05$) и профиль пациентов. Наличие послеоперационной мозговой дисфункции при протезировании аортального клапана в отличие от протезирования брюшного отдела аорты подчеркивает значительную роль хронического нарушения мозгового кровообращения в предоперационном периоде. Общность механизмов развития послеоперационной мозговой дисфункции в кардиохирургии и при цереброваскулярной болезни дает основания предполагать церебропротективный эффект антиоксидантов за счет воздействия на цикл Кребса в гипоксических условиях, а также возможность влиять одним лекарственным препаратом на общие звенья патогенеза различных клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции и цереброваскулярной болезни.

Список литературы

- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 2010 Jul;376(9735):112-23.
- Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Косивцова О.В., Какорина Е.П. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2017;9(2):15-24.
- Tong X, Yang Q, Ritchey MD, George MG, Jackson SL, Gillespie C, Merritt RK. The burden of cerebrovascular disease in the United States. *Preventing Chronic Disease* 2019 Apr;16:E52.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 2003 Jul;24(13):1231-43.
- Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart* 2016 Jan;102(1):75-85.
- Хубулава Г.Г., Гуляев Н.И., Кравчук В.Н., Любимов А.И., Волков А.М., Сизенко В.В., Абдулаев З.М. Место дегенеративного стеноза клапана аорты в структуре приобретенных пороков сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2018;60(1):28-35.
- Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nature Reviews. Disease Primers* 2016 Mar;2:16006.
- Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJJC, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology* 2013 Sep;62(11):1002-12.
- Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968 Jul;38(1 Suppl):61-7.
- Олофинская И.Е., Гончарук Ю.В. Качество жизни больных пожилого возраста после хирургической коррекции аортального порока сердца. *Креативная кардиология* 2012;2:13-21.
- Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы. Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ 2015;44(597):9-18.
- Nguyen V, Michel M, Eltchaninoff H, Gilard M, Dindorf C, Iung B, Mossialos E, Cribier A, Vahanian A, Chevreul K, Messika-Zeitoun D. Implementation of transcatheter aortic valve replacement in France. *Journal of the American College of Cardiology* 2018 Apr;71(15):1614-27.
- Mäkilä T, Jalava MP, Husso A, Virtanen M, Laakso T, Ahvenvaara T, Tauriainen T, Maaranen P, Kinnunen EM, Dahlbacka S, Jaakkola J, Airaksinen J, Anttila V, Savontaus M, Laine M, Juonen T, Valtola A, Raivio P, Eskola M, Niemelä M, Biancari F. Ten-year experience with transcatheter and surgical aortic valve replacement in Finland. *Annals of Medicine* 2019 May-Jun;51(3-4):270-9.
- Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014;4:11-8.
- Litvinenko IV, Naumov KM, Odinak MM. [Treatment of cognitive and non-cognitive symptoms in cerebrovascular disease]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni SS Korsakova* 2014;114(4):35-40.
- Одинак М.М., Литвиненко И.В. Нервные болезни. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: СпецЛит; 2020. 575 с.
- Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. Официальное издание. 2019. Статистический сборник. М., 2019. 170 с.
- Idrees JJ, Schiltz NK, Johnston DR, Mick S, Smedira NG, Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Svensson LG, Soltesz EG. Trends, predictors, and outcomes of stroke after surgical aortic valve replacement in the United States. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016 Mar;101(3):927-35.
- Vlides P, Mashour GA. Perioperative stroke. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2016 Feb;63(2):193-204.
- Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Китачев К.В., Сандалова О.С., Литвиненко И.В. Структура послеоперационной мозговой дисфункции и послеоперационное когнитивное улучшение при реконструктивных операциях на сонных артериях. *Известия Российской Военно-медицинской академии* 2020;39(S3-2):191-4.
- Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., Цыган В.Н., Пелешок А.С., Андреев Р.В., Курасов Е.С., Литвиненко И.В. Послеоперационная мозговая дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017;117(4):34-9.
- Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesthesia and Analgesia* 2006;103(1):21-37.
- Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В., Алавердян А.Г., Гусев Е.И. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2008;108(3):90-4.

24. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, Yakovleva VA, Ryabtsev AV, Vasiliev AG, Churilov LP. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Frontiers of Medicine* 2019 Aug;13(4):420-6.
25. Patel N, Minhas JS, Chung EML. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology* 2015;2015:370612.
26. Шишнев Е.В., Подоксенов Ю.К., Шипулин В.М., Лебедева Е.В. Прогностические критерии развития послеоперационного делирия у кардиохирургических пациентов. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2014;7(2):69-73.
27. Lansky AJ, Messé SR, Brickman AM, Dwyer M, van der Worp HB, Lazar RM, Pietras CG, Abrams KJ, McFadden E, Petersen NH, Browndyke J, Prendergast B, Ng VG, Cutlip DE, Kapadia S, Krucoff MW, Linke A, Moy CS, Schofer J, van Es GA, Virmani R, Popma J, Parides MK, Kodali S, Bilello M, Zivadinov R, Akar J, Furie KL, Gress D, Voros S, Moses J, Greer D, Forrest JK, Holmes D, Karpstein AP, Mack M, Baumbach A. Proposed standardized neurological endpoints for cardiovascular clinical trials: an Academic Research Consortium Initiative. *Journal of the American College of Cardiology* 2017 Feb;69(6):679-91.
28. Hood R, Budd A, Sorond FA, Hogue CW. Peri-operative neurological complications. *Anaesthesia* 2018 Jan;73(Suppl 1):67-75.
29. Oldham MA, Vachon J, Yuh D, Lee HB. Cognitive outcomes after heart valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2018 Dec;66(12):2327-34.
30. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Курасов Е.С., Яковлева В.А., Рябцев А.В. Особенности послеоперационной мозговой дисфункции в зависимости от типа и позиции имплантируемого протеза клапана сердца. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(2):18-22.
31. Rao A, Shi SM, Afilalo J, Popma JJ, Khabbaz KR, Laham RJ, Guibone K, Marcantonio ER, Kim DH. Physical performance and risk of postoperative delirium in older adults undergoing aortic valve replacement. *Clinical Interventions in Aging* 2020 Aug;15:1471-9.
32. Коломенцев С.В., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Вознюк И.А., Цыган Н.В., Савелло А.В., Хлыстов Ю.В., Топунов Е.А., Шерматюк Е.И. Внутригоспитальный ишемический инсульт в военно-медицинских организациях Минобороны России. *Военно-медицинский журнал* 2021;342(2):31-7.
33. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Коломенцев С.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В., Гуменная М.А., Литвиненко И.В. Периоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018;118(4):52-60.
34. Kaplan JA, Cronin B, Maus T. *Kaplan's essentials of cardiac anesthesia for cardiac surgery*. Philadelphia: Elsevier; 2018. 891 p.
35. Wang P, Acker MA, Bilello M, Melhem ER, Stambrook E, Ratcliffe SJ, Floyd TP, DENOVO (Determining Neurologic Outcomes from Valve Operations) Investigators. Sex, aging, and preexisting cerebral ischemic disease in patients with aortic stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2010 Oct;90(4):1230-5.
36. Дадашева М.Н., Тараненко Н.Ю., Агафонов Б.В., Чудаков С.Ю. Патогенетическая терапия новым отечественным антиоксидантом этоксидолом при цереброваскулярной болезни. *Вестник семейной медицины* 2015;1-2:12-6.
37. Рагулина В.А. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты некоторых производных 3-гидроксипиридина на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота. *Человек и его здоровье* 2017;2:88-92.
38. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач* 2008;8:27-32.
39. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач* 2012;4:69-73.
40. Блинов Д.С., Балашов В.П., Ванькова Л.В., Скачилова С.Я., Белова Л.А., Блинова Е.В., Маркелова И.А. Противоаритмическая активность нового отечественного антигипоксанта этоксидола. *Вестник аритмологии* 2008;53:41-3.
41. Фатеева Е.И., Скачилова С.Я., Митрохин Н.М. Липидрегулирующая активность нового оригинального производного 3-оксипиридина (этоксидола). *Кубанский научный медицинский вестник* 2008;6(105):84-6.
42. Власов А.П., Бунятян Н.Д., Кочкарова Р.Р., Шибитов В.А., Кузнецова О.М., Каргаева Т.Н., Борисова О.А. Новые методические подходы к профилактике системных токсических повреждений. *Фармация* 2011;4:42-6.
43. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С., Савостьянова Ю.Ю., Григорьев Е.В. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2013;4:71-6.
44. Lindman BR, Goldstein JS, Nassif ME, Zajarías A, Novak E, Tibrewala A, Vatterott AM, Lawler C, Damiano RJ, Moon MR, Lawton JS, Lasala JM, Maniar HS. Systemic inflammatory response syndrome after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *Heart* 2015 Apr;101(7):537-45.

Management of Brain Protection in Aortic Stenosis Surgery in Patients with Cerebrovascular Disease

A.V. Ryabtsev, K.V. Kitachev, N.V. Tsygan, and I.V. Litvinenko

Aging of the population is one of the most important demographic problems of contemporary society. It is accompanied by an increase in the number of diseases associated with older age, including degenerative aortic valve disease and cerebrovascular disease. In this paper, clinical data on 120 patients who underwent elective aortic valve replacement (main group, n = 105) and abdominal aortic repair (control group, n = 15) are presented. All patients underwent dynamic testing, including pre- and postoperative neurological, neuropsychological, psychometric and instrumental examination. In the preoperative phase, neurological disorders (multiple organic symptoms or neurological syndrome) were identified in 59.1% of patients, 11.7% of which had a history of stroke. Postoperative cerebral dysfunction was diagnosed only after aortic valve replacement: in 42.9% of patients who had open surgery, and in 28.6% of those who underwent endovascular surgery. This paper provides a literature review on methods of perioperative brain protection. Taking into account current understanding of the strong influence of cerebral hypoperfusion and cerebral embolism on the brain during heart surgery with artificial circulation, as well as high prevalence of cerebrovascular disease in this patient population, it is concluded that the use of antihypoxic and neuroprotective drug agents aimed at prevention of postoperative cerebral dysfunction appears relevant from a pathogenesis-based perspective.

Key words: postoperative cerebral dysfunction, cerebrovascular disease, aortic valve replacement, abdominal aortic repair, cerebral protection.

Результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной структурной височной эпилепсией

*Д.В. Петросян, Д.Н. Копачев, С.М. Шаркова,
Е.И. Кремнева, О.В. Драгой, Е.Н. Михайлова,
А.Л. Головтеев, А.А. Троицкий, А.О. Гуца, А.Г. Брутян*

В статье представлены результаты комплексной оценки исходов височной лобэктомии у пациентов с фармакорезистентной структурной височной эпилепсией. Средний возраст пациентов на момент операции составил $34,5 \pm 8,7$ года, средняя длительность эпилепсии до операции – $20,5 \pm 11,3$ года; было проведено 33 резекции в доминантном полушарии и 22 – в недоминантном. Доля пациентов со значительным улучшением течения эпилепсии (I и II классы исходов по классификации Engel) составила 93, 92 и 92% по истечении 6 мес, 1 и 2 лет соответственно; при этом доля пациентов, у которых удалось добиться полного контроля над приступами (IA класс исхода по Engel), составила 76, 73 и 48% соответственно. Результаты работы подтвердили высокую эффективность и безопасность хирургического лечения фармакорезистентной структурной височной эпилепсии. Залогом обеспечения высокой доли благоприятных исходов является правильный отбор кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии, в котором должна принимать участие компетентная мультидисциплинарная команда.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, хирургическое лечение, склероз гиппокампа, глионейро-нальная опухоль, энцефалоцеле.

Введение

По последним данным, средняя заболеваемость эпилепсией в мире составляет 50–75 человек на 100 000 населения в год [1]. При этом заболеваемость в странах со средним и низким достатком составляет 70–280 человек, а в развитых странах – 40–60 человек на 100 000 населения в год [2]. В России распространенность эпилепсии оценивается как 34–50 человек на 100 000 населения, при этом ежегодный прирост фармакорезистентных пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, составляет примерно 1500 человек, что возводит эту нозологию в разряд социально и экономически значимых [3, 4]. Система оказания хирургической помощи таким пациентам в РФ в последние годы активно развивается, в том числе в нашем центре.

В структуре всех фармакорезистентных эпилепсий у взрослых преобладают височные формы, при этом резекционные вмешательства именно при височной эпилепсии позволяют с наибольшей вероятностью добиться полного избавления от приступов [5, 6].

Целью работы являлась комплексная оценка исходов височной лобэктомии у пациентов с фармакорезистентной структурной височной эпилепсией (ФСВЭ), прооперированных в ФГБНУ «Научный центр неврологии» («НЦН»).

Материал и методы

За период с марта 2018 г. по октябрь 2021 г. на базе ФГБНУ «НЦН» было проведено обследование и хирургическое лечение 79 пациентов с фармакорезистентной фокальной структурной эпилепсией, в том числе 60 пациентов

Давид Вазгенович Петросян – врач-нейрохирург, аспирант нейрохирургического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» («НЦН»), Москва.

Дмитрий Николаевич Копачев – канд. мед. наук, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ «НЦН», Москва.

Снежана Маратовна Шаркова – невролог-эпилептолог лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «НЦН», Москва.

Елена Игоревна Кремнева – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевой диагностики ФГБНУ «НЦН», Москва.

Ольга Викторовна Драгой – докт. филол. наук, директор Центра языка и мозга Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», Москва.

Екатерина Николаевна Михайлова – врач-офтальмолог научно-консультативного отделения ФГБНУ «НЦН», Москва.

Александр Леонидович Головтеев – врач-эпилептолог, ведущий специалист клиники «Центр эпилепсии», Москва.

Алексей Анатольевич Троицкий – врач-эпилептолог, рук. лаборатории видео-ЭЭГ мониторинга Центра эпилептологии и неврологии им. А.А. Казаряна, Москва.

Артем Олегович Гуца – докт. мед. наук, профессор РАН, зав. нейрохирургическим отделением ФГБНУ «НЦН», Москва.

Амаяк Грачевич Брутян – канд. мед. наук, рук. лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «НЦН», Москва.

Контактная информация: Петросян Давид Вазгенович, petrosyan.dv@gmail.ru

с височной локализацией структурного поражения, из которых 5 пациентам была проведена селективная резекция эпилептогенного очага, а 55 пациентам – височная лобэктомия. В настоящей работе рассмотрены исходы лечения этих 55 пациентов.

Всем пациентам проводилось комплексное предхирургическое обследование, которое включало в себя консультацию эпилептолога, проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга по эпилептологическому протоколу на аппарате 3 Тл с диффузионно-тензорной МРТ ($B = 0, 1500 \text{ с/мм}^2$, 64 направления кодирующих градиентов), длительный скальповый видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ). У всех отобранных кандидатов на хирургическое вмешательство имелось верифицированное структурное поражение мозга по данным МРТ, локализация которого совпадала с данными ВЭМ и семиотикой приступов. При недостаточной убедительности клинических и инструментальных данных проводились дополнительные исследования (чаще всего позитронно-эмиссионная компьютерная томография головного мозга с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой). Все пациенты обсуждались мультидисциплинарной командой.

Для оценки исхода операции использовалась классификация Engel (1993) [7]. Исходы, приведенные в настоящей работе, оценивались через 6 мес, 1 и 2 года после операции.

У пациентов до и после операции проводилась периметрия для оценки послеоперационного дефицита полей зрения (ДПЗ).

Пациентам проводилось расширенное нейролингвистическое и нейропсихологическое тестирование непосредственно перед операцией и в течение 2 нед после нее. Также выполнялась до- и послеоперационная трактография проводящих путей интереса с использованием программы TrackVis для оценки послеоперационной сохранности трактов мозга.

Для статистической обработки данных применялось программное обеспечение IBM SPSS Statistics v. 21. При сравнении непараметрических выборок использовался U-критерий Манна-Уитни, при сравнении параметрических выборок – t-критерий Стьюдента, для оценки нормальности распределения – тест Смирнова-Колмогорова. Для 3D-реконструкции черепа и головного мозга применялось программное обеспечение Inobitec Pro v. 2.5.1.7697.

Результаты

Характеристика пациентов

За период с 01.03.2018 по 01.10.2021 г. были прооперированы 29 мужчин и 26 женщин с ФСВЭ, средний возраст которых на момент операции составил $33,0 \pm 8,8$ и $36,2 \pm 8,7$ года соответственно, средняя длительность эпилепсии до операции – $17,0 \pm 8,9$ и $23,2 \pm 13,0$ лет соответственно (статистически однородная выборка; $p > 0,05$). Медиана количества антиэпилептических препаратов, принимавшихся пациентами до операции, составила 4 (показатель варьировал от 2 до 11).

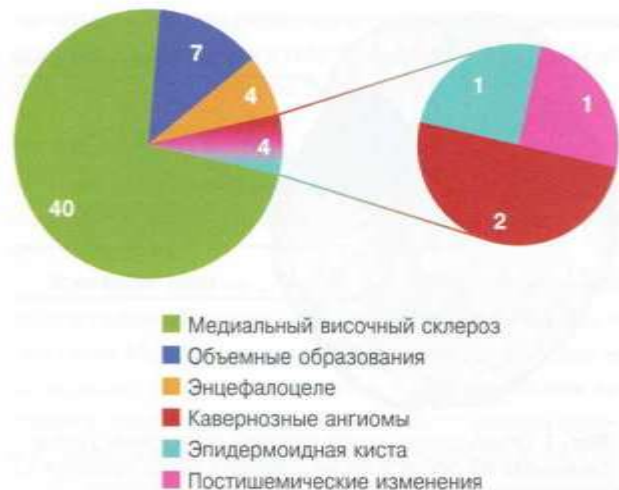


Рис. 1. Распределение пациентов (абс.) в соответствии с выявленной структурной патологией ($\Sigma = 55$).

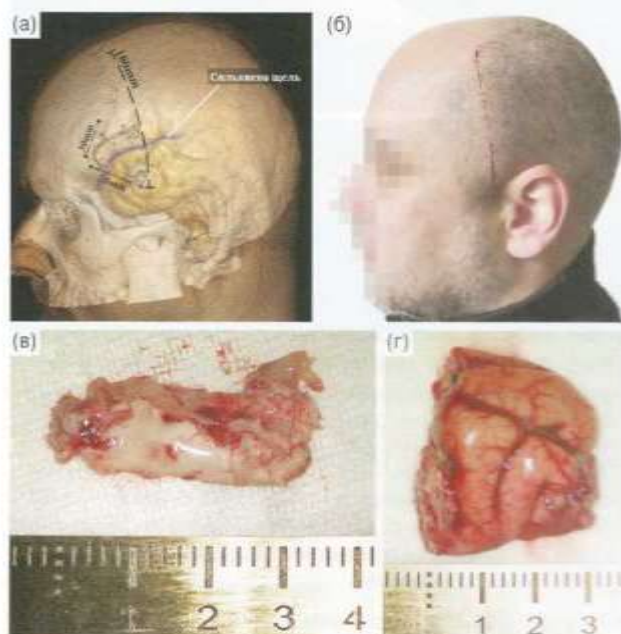


Рис. 2. Применявшийся доступ и макроскопический вид удаленной ткани при височной лобэктомии: а – разрез мягких тканей (пунктирная линия с отсечками), костно-пластическая краниотомия (пунктирная линия со стрелками), проекция височной доли, проекция сильвиевой щели; б – послеоперационная рана на 6-е сутки после височной лобэктомии; в – гиппокамп; г – полюс височной доли (для масштаба использована сантиметровая линейка).

Было произведено 33 операции с доминантной стороны и 22 – с недоминантной. Распределение пациентов в соответствии с выявленным до операции ведущим структурным поражением приведено на рис. 1.

Анатомо-рентгенологические результаты

Для выполнения височной лобэктомии использовался транскортикальный доступ, при этом производились прямолинейный/дугообразный височно-лобный разрез мяг-

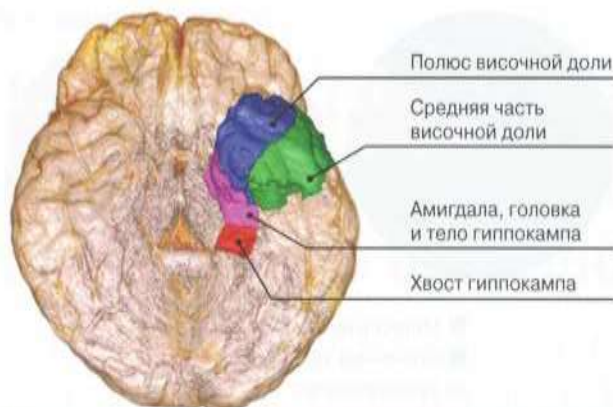


Рис. 3. Объем резекции при височной лобэктомии. Дооперационная 3D-реконструкция головного мозга пациента с левосторонним склерозом гиппокампа.

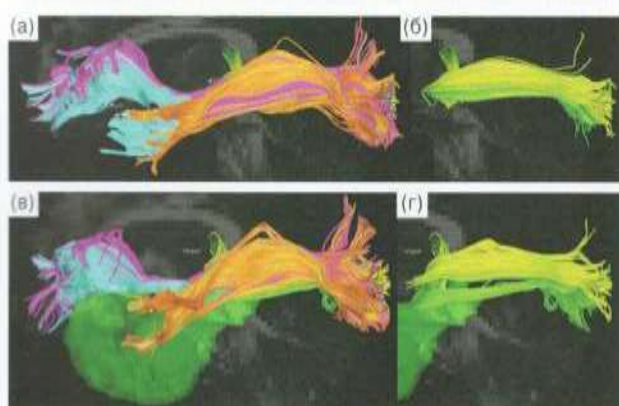


Рис. 4. 3D-реконструкция мозговых трактов пациента с левосторонним склерозом гиппокампа до (а, б) и после (в, г) височной лобэктомии, медиальный ракурс. Бирюзовым цветом обозначен крючковидный пучок, фиолетовым – нижний лобно-затылочный пучок, оранжевым – нижний продольный пучок, зеленым – петля Мейера, желтым – зрительная лучистость. б, г – для наглядности изолированы петля Мейера и зрительная лучистость; в, г – зеленая полость – область резекции.

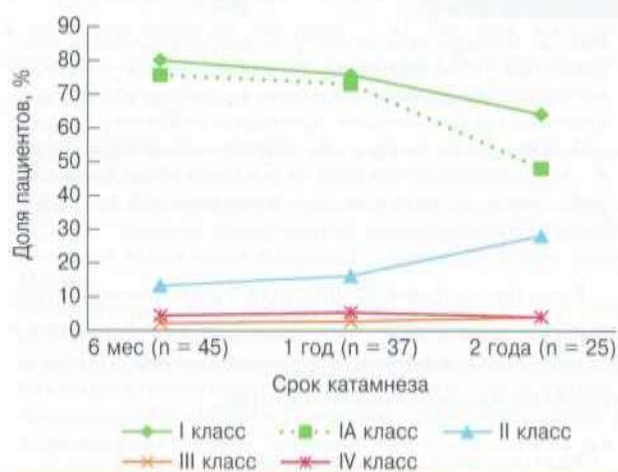


Рис. 5. Изменение исходов хирургического лечения (по Engel) в течение 2 лет в рассмотренной выборке пациентов с ФСВЭ.

ких тканей протяженностью 8–12 см и модифицированная мини-птериональная костно-пластическая краниотомия; резекция височной доли начиналась с верхней височной извилины (рис. 2а). Работа с мягкими тканями была щадящей, разрез выполнялся в волосистой части головы, у мужчин с алопецией траектория разреза корректировалась для сохранения косметичности, при зашивании использовался косметический внутрикожный шов (рис. 2б).

При проведении височной лобэктомии в типичном случае целевым объемом резекции было тотальное удаление гиппокампа (включая головку, тело и хвост до уровня четверохолмной пластинки (рис. 2в)) и парциальное удаление височной доли (включающее полюс и среднюю часть височной доли общей глубиной 3–4 см (рис. 2г)).

У 41 пациента резекция включала все сегменты височной области, указанные на рис. 3, у 14 пациентов была удалена часть этих сегментов. При сравнении исходов у данных групп не обнаружено статистически значимого различия ($p = 0,834$).

При исследовании до- и послеоперационной трактографии отмечалось частое снижение сигнала от крючковидного и нижнего продольного пучков, стабильная сохранность аркуатного, нижнего лобно-затылочного пучков, а также редкое снижение сигнала от зрительной лучистости и петли Мейера (рис. 4).

Исходы хирургического лечения

Исходы хирургического лечения были оценены у 45 пациентов через 6 мес после операции, у 37 пациентов – также через 1 год и у 25 пациентов – также через 2 года. Доля пациентов с выраженным улучшением течения эпилепсии (I и II классы исходов по Engel) составила 93, 92 и 92% по истечении 6 мес, 1 и 2 лет соответственно. При этом доля пациентов, у которых удалось добиться полного контроля над приступами (IA класс исхода по Engel), составила 76, 73 и 48% соответственно. Подробная статистика получен-

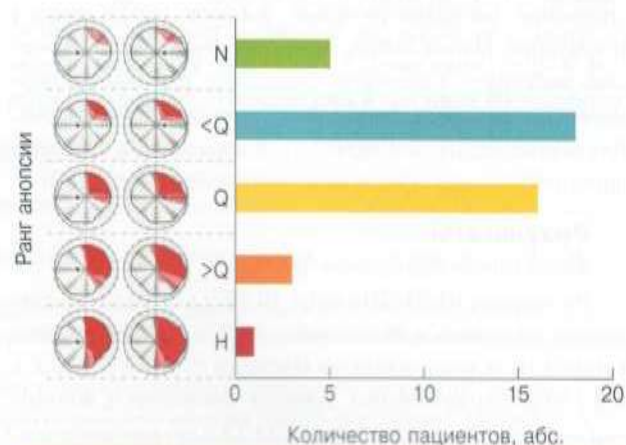


Рис. 6. Распределение пациентов с различной степенью ДПЗ после височной лобэктомии ($\Sigma = 43$). N – норма, <Q – ДПЗ меньше квадранта, Q – квадрантонопия, >Q – ДПЗ больше квадранта, H – гемианопсия.

Таблица 1. Исходы хирургического лечения у пациентов с ФСВЭ (абс. (%)) согласно классификации Engel (1993) [7]

Класс исхода	6 мес	1 год	2 года	Описание класса исхода
I	36 (80,0)	28 (75,7)	16 (64,0)	Отсутствие ПНКЖ*
IA	34 (75,6)	27 (73,0)	12 (48,0)	Полное отсутствие приступов
IB	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Наличие только фокальных приступов без нарушения качества жизни/наличие только аур
IC	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	Наличие ПНКЖ после операции, но дальнейшее отсутствие таковых в течение 2 лет и более
ID	0 (0,00)	1 (2,7)	3 (12,0)	Билатеральные тонико-клонические приступы только при отмене антиэпилептических препаратов
II	6 (13,3)	6 (16,2)	7 (28,0)	Редкие ПНКЖ
IIA	1 (2,2)	2 (5,4)	3 (12,0)	Отсутствие ПНКЖ после операции, но их редкое наличие на момент оценки
IIB	2 (4,4)	2 (5,4)	1 (4,0)	Редкие ПНКЖ
IIC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Нередкие приступы после операции, но редкие в течение 2 лет и более на момент оценки
IID	3 (6,7)	2 (5,4)	3 (12,0)	Только ночные приступы
III	1 (2,2)	1 (2,7)	1 (4,0)	Ощутимое улучшение*
IIIA	1 (2,2)	1 (2,7)	1 (4,0)	Ощутимое снижение частоты приступов
IIIB	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Удлинение периодов ремиссии (суммарно больше половины длительности катамнеза, но не менее 2 лет)
IV	2 (4,4)	2 (5,4)	1 (4,0)	Отсутствие общего улучшения
IVA	1 (2,2)	1 (2,7)	1 (4,0)	Значительное снижение частоты приступов без улучшения качества жизни
IVB	1 (2,2)	1 (2,7)	0 (0,0)	Отсутствие ощутимых изменений
IVC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Учащение/ухудшение приступов
Всего	45	37	25	

* Ранние (в первые несколько недель после операции) послеоперационные приступы не учитываются [8]; определение "ощутимого улучшения" основывается на количественном анализе таких данных, как снижение частоты приступов, изменение когнитивных функций, изменение качества жизни [8].
Обозначения: ПНКЖ – приступы, нарушающие качество жизни.

ных классов исходов у всех пациентов с ФСВЭ с описанием этих классов приведена в табл. 1. Динамика изменения исходов представлена на рис. 5.

Офтальмологические результаты

В нашей выборке оценку ДПЗ удалось провести у 43 пациентов. Результаты периметрии продемонстрированы на рис. 6.

Как было отмечено выше, при послеоперационной трактографии обычно не наблюдалось выраженной редукции петли Мейера (см. рис. 4б, 4г). В нашей выборке не установлено статистически значимой разницы степени выпадения поля зрения у пациентов с левосторонней височной лобэктомией в сравнении с правосторонней ($p = 0,772$).

Пациенты не отмечали субъективного ухудшения или ограничения зрения, если ДПЗ не превышал верхний контралатеральный квадрант (ранги N, <Q и Q). При большей зоне выпадения полей зрения дефицит субъективно регистрировался пациентами, но по истечении времени не приводил у них к снижению качества жизни.

Гистологические результаты

У пациентов, у которых до операции отмечались признаки темпорального склероза на МРТ, при патоморфологическом исследовании в ряде случаев выявлялись нейронально-дистрофические изменения не только в гиппокампе и амигдале, но и в неокортексе височной доли. У 7 пациентов, у которых на дооперационной МРТ визуализировалось объемное образование височной доли, была выявлена ганглиogliома (I степень злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)).

В табл. 2 приведены результаты патоморфологического исследования.

Иные результаты и нежелательные явления после операции

При нейролингвистическом тестировании у пациентов в нашей выборке не обнаружено статистически значимого снижения индексов понимания речи ($p = 0,728$) или порождения речи ($p = 0,465$). При нейропсихологическом тести-

Таблица 2. Результаты гистологического исследования у пациентов

Гистологический результат	Количество пациентов, абс.
Склероз гиппокампа	40
Ганглиogliома (I степень по классификации ВОЗ)	7
Глиотические изменения коры (участок, прилежащий к энцефалоцеле)	4
Кавернозная ангиома	2
Эпидермоидная киста, воспалительные и глиотические изменения коры	1
Глиотические изменения коры, перенесенное субарахноидальное кровоизлияние	1

ровании не было выявлено значимого нарушения психических функций после оперативного вмешательства.

У 5 пациентов наблюдалось подкожное скопление ликвора в области раны в первые дни после операции, однако это явление у всех полностью регрессировало в течение 1–3 мес на фоне применения компрессионных повязок.

У 1 пациента после левосторонней височной лобэктомии развилась правосторонняя гомонимная гемианопсия. Пациент в первые месяцы после операции отмечал ощущение нарушения зрения, однако через 6 мес эти ощущения регрессировали; при повторной периметрии, проведенной через 2 года на другом аппарате, наблюдалось сохранение признаков гомонимной гемианопсии, при этом из-за методологических различий оценить регресс ДПЗ не представилось возможным.

У 1 пациента наблюдалась послеоперационная атрофия височной мышцы со стороны разреза. Инфекционных осложнений в нашей выборке не было.

Обсуждение

В литературе ведутся дебаты относительно оптимального объема резекции при медиальной височной эпилепсии – антеромедиальная височная лобэктомия (АМВЛЭ) противопоставляется селективной амигдалогиппокампэктомии (САГЭ). В одном метаанализе не было выявлено статистически значимых различий по исходам при использовании указанных подходов, в другом были продемонстрированы преобладающие шансы достичь прекращения приступов при АМВЛЭ в сравнении с трансильвиевой (но не с транскортикальной) САГЭ [9, 10]. Еще в двух метаанализах было отмечено, что АМВЛЭ на 5–8% эффективнее САГЭ в достижении контроля над приступами [11, 12]. При этом в данных работах подчеркивается отсутствие значимых различий в нейропсихологических исходах двух типов операций. Противоречивости в интерпретацию результатов также добавляет отсутствие крупных слепых рандомизированных исследований по сравнению двух подходов. Исходя из этого, на практике выбор хирургической методики остается на усмотрение конкретных специалистов.

Наш хирургический подход заключается в удалении медиальных височных структур и латерального неокортекса в объеме, минимально травматичном для трактов белого вещества, реализующих речевую функцию. При сравнении результатов до- и послеоперационной трактографии отмечалось снижение сигнала от крючковидного и нижнего продольного пучков, что было ожидаемо, так как их терминалы находятся в резецируемых полюсах и амигдале. Аркуатный пучок во всех случаях оставался сохраненным, что также было ожидаемо, поскольку резекция не затрагивала задние отделы височной доли. Большой интерес для нас представлял нижний лобно-затылочный пучок, так как его сохранность влияет на статус речевой функции у пациентов после операции [13], и этот пучок практически всегда оставался

интактным, что положительно характеризует используемую хирургическую технику.

Согласно данным литературы, чем дольше длится ремиссия, тем меньше вероятность рецидива приступов, а основное снижение доли пациентов с исходом IA класса происходит именно в первые годы после операции [14]. Вместе с тем возможен и более поздний рецидив эпилептических приступов: например, по данным S. Dupont et al., вероятность сохранить исход IA класса через 5 и 10 лет составляет 59,5 и 42,6% соответственно [15]. Важно отметить, что рецидив приступов не является неудачей хирургии, если достигнуто повышение качества жизни, а частота приступов значительно ниже предоперационной, что укладывается в исходы I и II классов. Также следует отметить, что в 50% случаев имеется шанс на прекращение послеоперационных приступов, а уровень удовлетворенности результатами хирургии, как правило, высок среди пациентов с исходами I–III класса. Среди возможных причин неоптимального исхода обсуждаются следующие: 1) недостаточная резекция медиальных височных структур; 2) наличие эпилептогенного очага в контралатеральной височной области; 3) наличие эпилептогенного очага в латеральном височном неокортексе; 4) сосуществование медиального темпорального склероза и экстратемпорального эпилептогенного очага (“дуальная” патология); 5) экстратемпоральная форма эпилепсии с семиотикой височных приступов [16].

Отсутствие серьезных нежелательных послеоперационных явлений, а также значимых когнитивных нарушений подтверждает высокий профиль безопасности применявшейся хирургической методики.

Заключение

Полученные нами результаты в очередной раз подтверждают высокие эффективность и безопасность резекционного лечения при ФСВЭ и соответствуют общемировой и российской статистике. Важно подчеркнуть, что залогом обеспечения большой доли благоприятных исходов является правильный отбор кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии, в котором должна принимать участие компетентная мультидисциплинарная команда.

Список литературы

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017 Jan;88(3):296–303.
2. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. *Epilepsia* 2014 Jul;55(7):963–7.
3. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Народова В.В., Народов А.А., Дмитренко Д.В. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. *Бюллетень сибирской медицины* 2018;17(3):207–16.
4. Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, Churillina Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Research* 2010 Dec;92(2–3):209–18.
5. Rugg-Gunn F, Misserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Practical Neurology* 2020 Feb;20(1):4–14.

6. Tatum WO 4th. Mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2012 Oct;29(5):355-65.
7. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research* 2006 Aug;70(Suppl 1):S5-10.
8. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H, Pedley TA; Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001 Feb;42(2):282-6.
9. Jain P, Tomlinson G, Snead C, Sander B, Widjaja E. Systematic review and network meta-analysis of resective surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2018 Nov;89(11):1138-44.
10. Xu K, Wang X, Guan Y, Zhao M, Zhou J, Zhai F, Wang M, Li T, Luan G. Comparisons of the seizure-free outcome and visual field deficits between anterior temporal lobectomy and selective amygdalohippocampectomy: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2020 Aug;81:228-35.
11. Josephson CB, Dykeman J, Fiess KM, Liu X, Sadler RM, Jette N, Wiebe S. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013 Apr;80(18):1669-76.
12. Hu WH, Zhang C, Zhang K, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies. *Journal of Neurosurgery* 2013 Nov;119(5):1089-97.
13. Corner AK, Briggs RG, Sali G, Rahimi M, Baker CM, Burks JD, Glenn GA, Battiste JD, Sughrue ME. A connectomic atlas of the human cerebrum – chapter 13: Tractographic description of the inferior fronto-occipital fasciculus. *Operative Neurosurgery (Hagerstown, Md.)* 2018 Dec;15(Suppl 1):S436-43.
14. De Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFJ, Sander JW, Duncan JS. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *The Lancet* 2011 Oct;378(9800):1388-95.
15. Dupont S, Tanguy ML, Clemenceau S, Adam C, Hazemann P, Baulac M. Long-term prognosis and psychosocial outcomes after surgery for MTL. *Epilepsia* 2006 Dec;47(12):2115-24.
16. Harroud A, Bouthillier A, Weil AG, Nguyen DK. Temporal lobe epilepsy surgery failures: a review. *Epilepsy Research and Treatment* 2012;2012:201651.

Results of Surgical Treatment of Patients with Drug-resistant Structural Temporal Lobe Epilepsy

D.V. Petrosyan, D.N. Kopachev, S.M. Sharkova, E.I. Kremneva, O.V. Dragoi, E.N. Mikhailova, A.L. Golovtsev, A.A. Troitsky, A.O. Gushcha, and A.G. Broutian

The paper presents the results of comprehensive assessment of the outcomes of temporal lobectomy in patients with drug-resistant structural temporal lobe epilepsy. The average age of patients at the time of surgery was 34.5 ± 8.7 years, average duration of epilepsy prior to surgery was 20.5 ± 11.3 years; 33 resections were performed in the dominant hemisphere and 22 in the non-dominant one. The proportions of patients with significant improvement in the epilepsy course (classes I and II according to the Engel classification) were 93, 92, and 92% after 6 months, 1 and 2 years, respectively; the proportions of patients who achieved complete seizure control (class IA outcome according to Engel classification) was 76, 73, and 48%, respectively. The results of the study confirmed high efficacy and safety of surgical treatment of drug-resistant structural temporal lobe epilepsy. Adequate selection of candidates for surgical treatment of epilepsy, performed by a competent multidisciplinary team, is key to ensuring a high rate of favorable outcomes.

Key words: epilepsy, drug resistance, surgical treatment, hippocampal sclerosis, glioneuronal tumor, encephalocoele.

Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечного болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника

М.Ю. Максимова, Е.В. Герасимова

Лечение болевых синдромов при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника (ДДЗП), особенно хронических или часто рецидивирующих, представляется сложной задачей. Приблизительно 85–90% всех болевых синдромов, обусловленных ДДЗП, являются скелетно-мышечными. Определение источника болевого синдрома способствует применению обоснованных методов лечения. Разработка алгоритмов диагностики и лечения болевых синдромов при ДДЗП позволит снизить риск развития хронической боли и улучшить качество жизни пациентов. Целью исследования являлась разработка дифференцированного подхода к диагностике и лечению скелетно-мышечного болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника в зависимости от источника боли. В исследование был включен 41 пациент (11 мужчин (26,8%), 30 женщин (73,2%)) в возрасте от 40 до 60 лет с острой (<1 мес) или хронической (>3 мес) локальной болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В зависимости от клинических характеристик скелетно-мышечного болевого синдрома были выделены мышечно-тонический (25 пациентов (60,9%)) и фасеточный (16 пациентов (39,1%)) болевые синдромы. Использовали 3-ступенчатый алгоритм терапии: 1) консервативное лечение (медикаментозное и немедикаментозное); 2) интервенционное лечение; 3) хирургическое лечение. Для пациентов с фасеточным болевым синдромом были характерны возникновение болевого синдрома в среднем возрасте и резистентность его к медикаментозной терапии. Пациенты с острым и хроническим болевыми синдромами различались по возрасту (хронический болевой синдром преобладал у пациентов старших возрастных групп). Эффективность лечения зависела от длительности болевого синдрома, возраста и источника боли. Массаж и лечебная физкультура оказывали значимое влияние на уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов. Полученные данные позволяют конкретизировать основные направления в лечении болевых синдромов, дополнить существующие программы лечения и улучшить прогноз при ДДЗП.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания позвоночника, болевой синдром, скелетно-мышечная боль, фасеточный болевой синдром, алгоритм лечения.

Введение

Проблема дегенеративно-дистрофических заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника (ДДЗП) и устранения болевого синдрома остается в центре внимания неврологов и нейрохирургов. Это обусловлено высокой распространенностью ДДЗП среди населения трудоспособного возраста и значительными показателями трудовых потерь [1]. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, боль в спине той или иной интенсивности отмечается у 80% населения в трудоспособном возрасте [2]. Среди населения Российской Федерации приблизительно 48% пациентов обращаются за медицинской помощью при возникновении локального болевого синдрома в пояснично-крестцовой области, из них 24,6–37,2% сообщают о хронической боли [3–5]. Процессы урбанизации, развитие транспортной сети, технический прогресс и, как следствие, снижение

двигательной активности, повышение массы тела обуславливают увеличение количества пациентов с различными болевыми синдромами при ДДЗП [6]. Проблемы диагностики болевых синдромов, обусловленных ДДЗП, занимают значительную часть рабочего времени врачей-неврологов как стационаров, так и амбулаторно-поликлинического звена [7]. Лечение хронических или часто рецидивирующих болевых синдромов в области позвоночника представляется сложной задачей [8]. Уточнение локализации источника боли способствует применению обоснованных дифференцированных методов как консервативного и интервенционного, так и хирургического лечения. В большинстве современных руководств предлагается концепция так называемой диагностической триады, согласно которой болевые синдромы разделяют на неспецифический, корешковый и специфический (вызванный травмой, опухолью, системным или инфекционным процессом) [9–11]. Использование такой классификации является удобным и достаточным для врачей общей практики или других специалистов первичного звена, однако для клиницистов-неврологов такая классификация не должна быть основной [12]. Большое количество вопросов вызывает сам термин "неспецифическая боль", который нередко воспринимается скептически из-за того,

ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

Максимова Марина Юрьевна – докт. мед. наук, профессор, рук. 2-го неврологического отделения.

Елизавета Вадимовна Герасимова – аспирант нейрохирургического отделения.

Контактная информация: Герасимова Елизавета Вадимовна, salyagina@list.ru

что он исключает анатомический субстрат и подчеркивает невозможность определения источника боли. Современная диагностика болевых синдромов должна быть направлена на поиск источника болевой импульсации, в зависимости от локализации которого вырабатывается тактика ведения пациента [13]. Наиболее частыми причинами неспецифической боли служат дисфункция суставного и связочного аппарата, мышечно-тонический синдром, начальные дегенеративные изменения межпозвонковых дисков, поэтому наиболее обоснованным является отнесение ее к скелетно-мышечной боли, что не будет "отрывать" симптоматику от топики [14, 15]. Примерно 85–90% всех болевых синдромов, вызванных ДДЗП, имеют скелетно-мышечную природу [16]. Вполне очевидно, что вертеброгенные заболевания нервной системы, особенно локальный болевой синдром в пояснично-крестцовой области, занимают ведущее место в структуре неврологической заболеваемости лиц трудоспособного возраста. Максимально быстрое устранение боли, восстановление работоспособности пациентов, предотвращение рецидивов боли являются основными задачами врачей-неврологов. В Российской Федерации поиск оптимальных путей организации лечения пациентов с болью различной локализации ведется уже на протяжении многих лет. Трудности представляет отсутствие единого регламентирующего документа, единых стандартов и алгоритмов противоболевой помощи [17]. Следовательно, разработка алгоритмов диагностики и лечения болевых синдромов при ДДЗП позволит снизить риск развития хронической боли и улучшить качество жизни пациентов.

Целью исследования являлась разработка дифференцированного подхода к диагностике и лечению скелетно-мышечного болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника в зависимости от источника боли.

Материал и методы

Работа основана на результатах обследования и лечения 41 пациента (11 мужчин (26,8%), 30 женщин (73,2%)) в возрасте от 40 до 60 лет с острой (<1 мес) или хронической (>3 мес) локальной болью в пояснично-крестцовой области.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст от 40 до 60 лет;
- 2) локальный болевой синдром в пояснично-крестцовой области;
- 3) признаки дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 1) неврологические нарушения (двигательные, чувствительные, тазовые);
- 2) травма позвоночника по данным анамнеза и нейровизуализационных исследований;
- 3) опухоль спинного мозга по данным МРТ;
- 4) ортопедическая патология позвоночника (выраженный кифоз, сколиоз);
- 5) остеопороз;

Таблица 1. Характеристика пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в пояснично-крестцовой области (абс. (%))

Параметр	Мышечно-тонический болевой синдром (n = 25)	Фасеточный болевой синдром (n = 16)
Пол		
мужчины	8 (32,0)	3 (18,8)
женщины	17 (68,0)	13 (81,2)
Течение болевого синдрома		
острое	8 (32,0)	6 (37,5)
хроническое	17 (68,0)	10 (62,5)

6) тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации;

7) сахарный диабет;

8) язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;

9) беременность и кормление.

Пациентам были проведены детальный неврологический осмотр, направленный на выявление неврологических нарушений, тестирование по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), шкалам невропатического болевого синдрома – DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions) и LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – Лидская шкала оценки невропатических симптомов и признаков), госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), а также по опроснику Освестри (версия 2.1a) [18–20]. В рамках инструментальной диагностики пациентам выполнялась МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника для верификации дегенеративных изменений позвоночника и исключения другой патологии. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 19.0.

В зависимости от клинических характеристик скелетно-мышечного болевого синдрома в пояснично-крестцовой области были выделены следующие его формы:

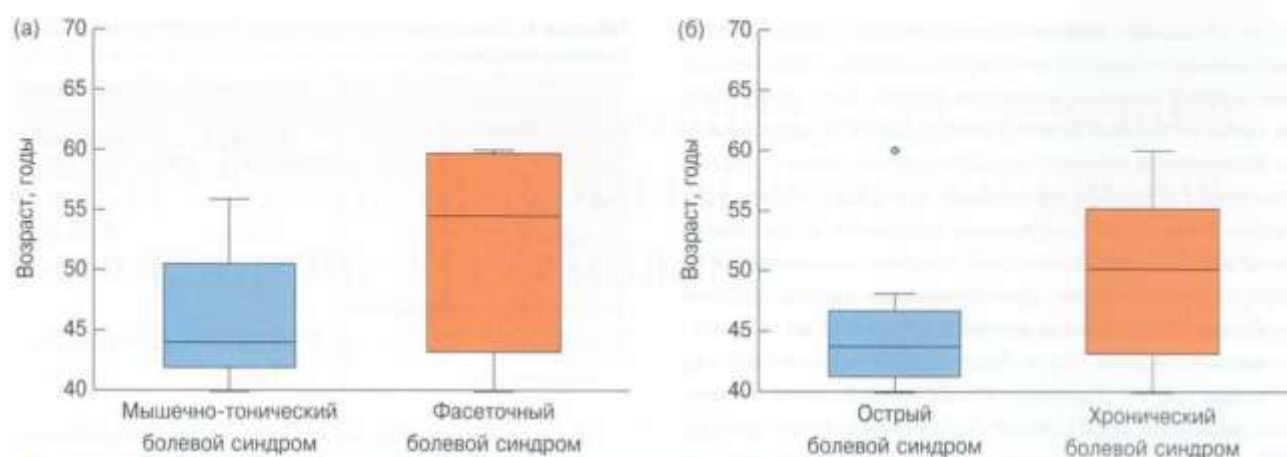
- пациенты с локальным болезненным напряжением паравертебральной мускулатуры, а также с отраженной болью включались в группу *мышечно-тонического болевого синдрома*;
- пациенты с болью, усиливающейся при длительном стоянии, разгибании, ротации позвоночника, перемене положения тела и уменьшающейся в покое, а также при движении и "разминке", были включены в группу *фасеточного болевого синдрома*.

Таким образом, острый или хронический мышечно-тонический болевой синдром был диагностирован у 25 пациентов (60,9%), фасеточный – у 16 (39,1%).

Клиническая характеристика пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в пояснично-крестцовой области представлена в табл. 1.

Нами был выбран 3-ступенчатый алгоритм терапии:

- 1) консервативное медикаментозное и немедикаментозное лечение;



Распределение пациентов по возрасту в зависимости от причины (а) и длительности (б) болевого синдрома.

2) интервенционное лечение (блокады) в сочетании с пересмотром медикаментозной терапии и немедикаментозным лечением;

3) хирургическое лечение.

Оценка эффективности каждой стадии лечения проводилась по вышеперечисленным шкалам и опросникам через 1 мес после курса консервативного лечения или инвазивной процедуры. В случае уменьшения интенсивности боли по ЦРШ на $>50\%$ и индекса по опроснику Освестри 2.1а на $>50\%$ этап лечения считался эффективным. Если указанные значения не были достигнуты, то переходили к следующему этапу лечения пациента.

Консервативное лечение включало короткий (в течение 10 дней) курс терапии нестероидными противовоспалительными средствами при начале приема их в ФГБНУ "Научный центр неврологии" ("НЦН"). Если пациент уже принимал нестероидные противовоспалительные средства и терапия была неэффективна, то проводился 7-дневный курс лечения глюкокортикостероидами. Всем пациентам назначался также 3-недельный курс лечения миорелаксантами (толперизоном или тизанидином). В случаях развития депрессивной симптоматики применялись антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или амитриптилин). При выявлении

невропатического компонента болевого синдрома пациентам назначались габапентиноиды и антидепрессанты. Часть пациентов получали немедикаментозное лечение в поликлинике по месту жительства или при госпитализации в стационар, в том числе в ФГБНУ "НЦН", которое учитывалось при оценке результатов.

Интервенционные методы лечения включали введение глюкокортикостероидов (бетаметазон суспензия для инъекций 7 мг/мл) и местного анестетика в пораженную структуру в соответствии с групповым разделением: локальные внутримышечные инъекции в наиболее болезненную мышцу или блокады медиальных ветвей фасеточных суставов. Последняя процедура проводилась в условиях операционной под рентгенографическим контролем.

Пациенты со стойким фасеточным болевым синдромом, у которых не был достигнут эффект от лечения в течение 2 мес, направлялись на консультацию к нейрохирургу для решения вопроса о проведении радиочастотной денервации (РЧД) фасеточных суставов.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов составил 46 [43; 55] лет; возраст пациентов в группе мышечно-тонического болевого синдрома (44 [42; 51] года) был ниже, чем в группе фасе-

Таблица 2. Результаты 1-го обследования пациентов ($n = 41$) по шкалам и опросникам: сравнение между группами

Шкала/опросник	Суммарная оценка, баллы			P
	скелетно-мышечный болевой синдром ($n = 41$)	мышечно-тонический болевой синдром ($n = 25$)	фасеточный болевой синдром ($n = 16$)	
ЦРШ	$5,88 \pm 1,58$	$5,64 \pm 1,70$	$6,25 \pm 1,34$	0,234*
DN4	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,802**
LANSS	1 [0; 3]	1 [0; 3]	1,5 [0; 4,75]	0,663**
HADS				
тревога	$7,46 \pm 4,42$	$6,64 \pm 1,40$	$8,25 \pm 4,23$	0,138*
депрессия	4 [1,5; 7,0]	4 [1,0; 6,5]	4 [2,25; 7,0]	0,333**
Освестри 2.1а	$42,61 \pm 14,57$	$41,84 \pm 13,38$	$43,81 \pm 16,65$	0,678*

* По t-критерию Стьюдента.

** По U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 3. Результаты 1-го обследования пациентов (n = 41) по шкалам и опросникам: сравнение острого и хронического болевых синдромов

Шкала/опросник	Суммарная оценка, баллы		p
	острый болевой синдром	хронический болевой синдром	
ЦРШ	7 [5,75; 8,0]	5 [4; 6]	0,026**
Освестри 2.1a	49,14 ± 15,62	39,2 ± 13,03	0,037*

* По t-критерию Стьюдента.

** По U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 4. Результаты 1-го (до начала лечения) и 2-го (после консервативного лечения) обследований пациентов с достигнутым эффектом после консервативного лечения (n = 18)

Шкала/опросник	Суммарная оценка, баллы		P ₁₋₂ *
	1-е обследование	2-е обследование	
ЦРШ	5 [4,0; 7,3]	2 [1,0; 2,3]	<0,001
Освестри 2.1a	35 [25,5; 47,8]	10 [7,7; 15,5]	<0,001

* По критерию Вилкоксона.

Таблица 5. Результаты 1-го (до начала лечения), 2-го (после консервативного лечения) и 3-го (после интервенционного лечения) обследований пациентов с достигнутым эффектом после интервенционного лечения (n = 17)

Шкала/опросник	Суммарная оценка, баллы			P ₁₋₂	P ₂₋₃
	1-е обследование	2-е обследование	3-е обследование		
ЦРШ	6 [5; 7]	5 [4; 5]	2 [1; 2]	0,02**	<0,01**
Освестри 2.1a	46,4 ± 10,7	37,3 ± 8,5	9,8 ± 4,2	<0,01*	<0,01*

* По t-критерию Стьюдента.

** По критерию Вилкоксона.

точного болевого синдрома (54 [43; 60] года; p = 0,040) (рисунок, а). Возраст пациентов с острым (44 [41; 47] года) и хроническим (50 [43; 55] лет) болевыми синдромами имел значимые различия (p = 0,048) (рисунок, б).

Индекс массы тела (ИМТ) в обеих группах не различался и не зависел от длительности болевого синдрома.

По результатам анкетирования было выявлено отсутствие невропатического компонента боли у пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в пояснично-крестцовой области. Не установлено статистических различий между результатами оценки по шкалам и опросникам в группах мышечно-тонического и фасеточного болевых синдромов (табл. 2). Однако при сравнении острого и

хронического болевых синдромом значительная интенсивность боли и ограничение жизнедеятельности оказались характерными для пациентов с длительным (>3 мес) течением заболевания (табл. 3).

Первый амбулаторный этап лечения был эффективен у 18 пациентов (43,9%) – у 14 пациентов с мышечно-тоническим болевым синдромом (56%) и у 4 пациентов с фасеточным болевым синдромом (25%). В результате лечения через 1 мес удалось добиться снижения интенсивности боли и улучшения качества жизни (табл. 4).

Второй этап лечения оказался эффективным у 17 пациентов (41,5%) – у 11 пациентов с мышечно-тоническим болевым синдромом (44%) и у 6 пациентов с фасеточным болевым синдромом (37,5%) (табл. 5).

При анализе данных было выявлено статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение качества жизни у пациентов после первого этапа лечения, однако недостаточное для соответствия критериям эффективности лечения (уменьшение суммы баллов по ЦРШ и опроснику Освестри 2.1a на >50%). По результатам второго этапа лечения у всех пациентов (n = 17) были достигнуты низкие показатели по ЦРШ и опроснику Освестри 2.1a.

На первом и втором этапах лечения часть пациентов получали физиотерапевтическое лечение, массаж, занимались лечебной физкультурой (в том числе с инструктором-методистом). Так, 28 пациентов выполняли упражнения лечебной гимнастики, из них 21 пациент – под контролем инструктора лечебной физкультуры. Сеансы массажа были проведены 23 пациентам, физиотерапевтическое лечение – 33 пациентам. При оценке с помощью ЦРШ и опросника Освестри 2.1a (между 1-м и 2-м обследованиями) было выявлено, что интенсивность боли снизилась у пациентов, которые получали массаж и занимались лечебной физкультурой, особенно под контролем инструктора.

У 6 пациентов с фасеточным болевым синдромом консервативное и интервенционное лечение оказалось недостаточно эффективным (табл. 6). После проведения этим пациентам РЧД сумма баллов по ЦРШ и опроснику Освестри 2.1a снизилась на >50% от исходных значений.

Эффективность этапов лечения не была связана с полом и массой тела, однако зависела от возраста пациентов (H-критерий Крускала-Уоллиса 11,91; p < 0,001) и длительности болевого синдрома (коэффициент корреляции τ_b Кендалла 0,491; p < 0,01). Так, лечение было более эффективным у пациентов молодого возраста с острым болевым синдромом. По результатам корреляционного анализа

Таблица 6. Результаты 1-го (до начала лечения), 2-го (после консервативного лечения), 3-го (после интервенционного лечения) и 4-го (после РЧД) обследований пациентов с достигнутым эффектом после РЧД (n = 6)

Шкала/опросник	Суммарная оценка, баллы				P ₁₋₂ *	P ₂₋₃ *	P ₃₋₄ *
	1-е обследование	2-е обследование	3-е обследование	4-е обследование			
ЦРШ	6,5 ± 1,5	5,3 ± 1,0	3,7 ± 0,8	1,5 ± 1,1	0,01	0,004	0,006
Освестри 2.1a	46,7 ± 19,1	43,0 ± 4,2	34,5 ± 11,8	12,7 ± 9,0	0,12	0,067	0,002

* По t-критерию Стьюдента.

обнаружена зависимость эффективности лечения от источника боли (коэффициент корреляции r_s Кендалла 0,418; $p = 0,006$). Фасеточный болевой синдром оказался более резистентным к консервативной терапии и интервенционному лечению.

Заключение

Своевременное устранение болевого синдрома при ДДЗП повышает качество жизни пациентов. Оценка факторов риска развития хронического течения болевого синдрома с учетом источника боли позволяет конкретизировать основные направления лечения и улучшить прогноз при ДДЗП.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ "НЦН".

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016 Oct;388(10053):1545–602.
2. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *The Lancet* 2012 Feb;379(9814):482–91.
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования "Меридиан" по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли* 2012;3–4(36–37):10–4.
4. Медведова Л.А., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В. Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов клиники боли центра хирургии. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского* 2016;3(13):36–43.
5. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение I. Научно-практическая ревматология 2007;45(2):14–8.
6. Кадырова Л.Р., Акарачкова Е.С., Керимова К.С. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. *Русский медицинский журнал* 2018;7:28–32.
7. Исмагилов М.Ф., Галиуллин Н.И., Мингалеев Д.Р. Издержки современной практической неврологии. *Неврологический вестник* 2005;37(1–2):105–7.
8. Чурюканов М.В., Загорюлько О.И. Принципы и последовательность организации помощи пациентам с хронической неонко-

- логической болью. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского* 2016;3:20–7.
9. Парфенов В.А., Бойко А.Н., Костенко Е.В., Лебедева А.В. Неспецифическая боль в нижней части спины (дифференциальная диагностика и комплексное лечение): стандарты ведения больных для врачей, руководителей медицинских организаций различных уровней. Методические рекомендации № 11. М., 2014. 16 с.
 10. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain. Mannion AF, editor. Palma de Mallorca: On behalf of the COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain; 2004. 207 p.
 11. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, Chow RD, Fitterman N, Harris RP, Humphrey LL, Vijan S. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2017 Apr;166(7):514–30.
 12. Исайкин А.И., Иванова М.А., Кавелина А.В., Черненко О.А. Дискогенная боль в пояснице. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2016;8(3):88–94.
 13. Бранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий. *Manage Pain* 2017;2:9–53.
 14. Воробьева О.В. Дискогенные боли. *Трудный пациент* 2016;14(4–5):17–21.
 15. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018;10(2):4–11.
 16. Allegri M, Montella S, Salici F, Valente A, Marchesini M, Compagnone C, Baciarello M, Manfredini ME, Fanelli G. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Res* 2016 Jun;5:F1000 Faculty Rev-1530.
 17. Парсамян Р.Р. Организация клиники боли для амбулаторных больных. Особенности и нормативно-правовая база. Организация противоболевой помощи в Российской Федерации. Методические материалы. М.: Медиа Сфера; 2020: 114–20.
 18. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short-Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 2011 Nov;63(Suppl 11):S240–52.
 19. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983 Jun;67(6):361–70.
 20. Hashimoto H, Komagata M, Nakai O, Morishita M, Tokuhashi Y, Sano S, Nohara Y, Okajima Y. Discriminative validity and responsiveness of the Oswestry Disability Index among Japanese outpatients with lumbar conditions. *European Spine Journal* 2006 Nov;15(11):1645–50.

Differential Approach to the Treatment of Musculoskeletal Pain Syndrome in the Lumbosacral Spine

M. Yu. Maksimova and E. V. Gerasimova

Treatment of pain syndromes caused by degenerative spine conditions (DSC), especially chronic or recurrent ones, is a complex clinical issue. About 85–90% of all pain syndromes associated with DSC are musculoskeletal conditions. Identifying the source of pain enables the use of knowledge-based treatment methods. Therefore, development of algorithms of diagnosis and treatment of pain syndromes in DSC will be able to reduce the risk the chronic pain syndrome and improve the patients' quality of life. The aim of the study was to develop a differential approach to the diagnosis and treatment of musculoskeletal pain syndrome in the lumbosacral spine depending on the source of pain. Forty-one patients were included in the study: 11 men (26.8%) and 30 women (73.2%) aged 40 to 60 years with acute (<1 month) or chronic (>3 months) local pain in the lumbosacral spine. Depending on the clinical characteristics of pain, the following groups were identified: muscle (25 patients, 60.9%) and facet joint (16 patients, 39.1%) pain syndromes. A three-stage algorithm was chosen for treatment: (1) conservative treatment (pharmacological or non-pharmacological); (2) interventional treatment, and (3) surgical treatment. Patients with facet pain syndrome were older and demonstrated higher resistance to therapy. Patients with acute and chronic pain syndromes differed in age (chronic pain syndrome was prevalent in patients of older age). The effectiveness of treatment depended on the duration of the pain syndrome, patient's age and source of pain. Massage and exercise therapy have a significant impact on pain reduction and quality of life improvement. Data obtained in this study allow to specify main directions of pain syndrome treatment, as well as supplement existing therapy programs and improve the outcome in DSC.

Key words: degenerative spine condition, pain syndrome, musculoskeletal pain syndrome, facet joint pain syndrome, treatment algorithm.

Открытое исследование эффективности и переносимости Плексатрона в лечении пациентов с болью в области нижней части спины (исследование ПАЛАЦИО)

И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Д.В. Чередниченко, П.Ю. Соседов

Результаты традиционного лечения острой неспецифической боли в области нижней части спины (БНЧС) зачастую оказываются неудовлетворительными. В исследовании ПАЛАЦИО изучали возможность локальной инъекционной терапии структурными репарантами (Плексатрон) в дополнение к стандартной схеме лечения для достижения скорейшего снижения активности воспалительного процесса в зоне основных триггеров ноцицепции, а также для предупреждения ее хронизации и рецидива. Целью исследования являлся анализ эффективности и переносимости Плексатрона при лечении пациентов с острой БНЧС, а также разработка клинического алгоритма дифференциальной диагностики источника боли у пациентов этой категории. В исследовании приняли участие 54 пациента с острой БНЧС, рандомизированные в 2 группы. Все больные получали базовую терапию (нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и витамины группы В), а пациентам основной группы, кроме того, назначался Плексатрон. Общая длительность наблюдения составила 3 мес. Было установлено, что выполнение локальных инъекций коллагена (Плексатрона) в триггерные точки с целью репарации внутрисуставных и внесуставных тканей позволяет ускорить выздоровление пациентов с острой БНЧС без развития дополнительных побочных явлений, что может иметь существенное значение в терапии, профилактике хронизации и повторных обострений болевого синдрома у этой категории пациентов.

Ключевые слова: острая неспецифическая боль в области нижней части спины, дифференциальная диагностика, Плексатрон.

Согласно современному определению, боль в области нижней части спины (БНЧС) подразумевает болезненные ощущения или дискомфорт, который испытывает пациент в области, расположенной между нижними ребрами и ягодичными складками, с проекцией или без проекции боли в нижнюю конечность [1]. По данным ряда авторов, алгический синдром этой локализации возникает ежегодно у 25–40% людей, а вероятность того, что в течение жизни у человека возникнет острая БНЧС, составляет 70% [2]. К сожалению, у 50–80% больных в 1-й год после купирования острой БНЧС те или иные симптомы заболевания возвращаются вновь [3].

Игорь Николаевич Самарцев – докт. мед. наук, доцент кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург.

Сергей Анатольевич Живолупов – докт. мед. наук, профессор кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург.

Денис Владимирович Чередниченко – канд. мед. наук, первый зам. директора ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН, Санкт-Петербург.

Павел Юрьевич Соседов – врач травматолог-ортопед ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: Самарцев Игорь Николаевич, alpinagor@mail.ru

Исходя из этиологии, все клинические случаи БНЧС условно разделяют на 2 большие категории – специфические и неспецифические [4]. В генезе специфической БНЧС можно четко идентифицировать определенную причину: стеноз позвоночного канала, инфекционное заболевание, опухоль, перелом позвонка и пр. При этом приблизительно в 80–90% случаев БНЧС относится к категории неспецифической, при которой установить первичный источник боли представляется крайне проблематичным [5]. В подавляющем большинстве случаев это может быть поражение крестцово-подвздошного сочленения (ПКПС), патология межпозвонковых (фасеточных) суставов или межпозвонкового диска [6].

При всех вариантах БНЧС возможно вовлечение поясничных мышц в болевые реакции с формированием локального мышечно-тонического синдрома. Следует особо отметить, что изолированного первичного мышечно-тонического синдрома в области нижней части спины при БНЧС практически не существует (за исключением ряда патологических состояний, таких, например, как дистония, паркинсонизм и пр.). На практике он всегда вторичный и связан с патологическими состояниями, описанными выше.

У части пациентов с острой БНЧС (5–10%) болевые ощущения трансформируются в так называемую хроническую БНЧС – персистирующую более 12 нед [7].

Следует отметить, что психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование боли в спине [8], однако не объясняют, почему у части пациентов острая боль трансформируется в хроническую.

Несмотря на повсеместное применение методов нейровизуализационного обследования в комплексной диагностике пациентов с неспецифической БНЧС, корреляции между выявленными по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменениями в области пояснично-крестцового отдела позвоночника и выраженностью болевого синдрома, снижением качества жизни, а также аффективными расстройствами у данной категории пациентов обнаружено не было [9]. Более того, как выяснено, если у лечащего врача нет каких-либо веских поводов подозревать наличие у пациента некоей серьезной причины, объясняющей возникновение острого болевого синдрома в области нижней части спины, то проведение МРТ или компьютерной томографии (КТ) никоим образом не способствует улучшению клинических исходов у этой группы больных [10].

Базовая схема фармакологического лечения пациентов с БНЧС обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, витамины группы В и лекарственные средства из категории SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis – медленнодействующие препараты для симптоматического лечения остеоартрита) [11].

В последнее время одним из наиболее перспективных средств для включения в комплексную терапию пациентов с БНЧС представляется Плексатрон (ГУНА С.п.А, Италия). Благодаря содержанию свиного коллагена и вспомогательных веществ природного происхождения (вспомогательные вещества для транспортировки коллагена) Плексатрон обеспечивает структурообразование внутрисуставных (связки и суставной хрящ) и внесуставных (связки, суставная капсула, сухожилия и мышцы) тканей, обеспечивая механическую основу, способствующую лучшему расположению поврежденных волокон коллагена и противодействующую слабости суставов и межпозвонковых дисков, которая может вызывать боль.

Целью настоящего открытого исследования являлся анализ эффективности и переносимости Плексатрона при лечении пациентов с острой БНЧС.

Первичной конечной точкой исследования была оценка влияния Плексатрона на выраженность и длительность болевого синдрома у пациентов с острой БНЧС.

Вторичной конечной точки работы было выявление предикторов эффективности проводимой терапии у пациентов с БНЧС (отсутствие хронизации).

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 54 пациента (29 мужчин, 25 женщин), соответствующих всем критериям включения и не имеющих каких-либо критериев исключения.

Критерии включения:

- 1) пациенты мужского или женского пола в возрасте от 30 до 70 лет;
- 2) неспецифический вертеброгенный болевой синдром в области нижней части спины (код M54.5 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), верифицированный в том числе по результатам нейровизуализационного обследования (МРТ или КТ);
- 3) умеренный или выраженный болевой синдром (>50 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)).

Критерии исключения:

- 1) повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- 2) хроническое течение заболевания с давностью текущего обострения более 3 мес;
- 3) прием препаратов из группы SYSADOA в последние 3 мес;
- 4) неконтролируемая артериальная гипертония и/или хроническая сердечная недостаточность IIa, IIb, III стадии (II–IV функциональный класс по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)), кардиоваскулярные катастрофы (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда), декомпенсированный сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца;
- 5) заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы, гемофилия, тромбоцитопения и т.д.), или состояния с высоким риском развития кровотечения; терапия антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и др.;
- 6) тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические и неврологические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования у больного);
- 7) язва желудка или двенадцатиперстной кишки, обострения в последние 3 мес;
- 8) острые заболевания печени (например, гепатит) или тяжелый цирроз печени (класс C по классификации Чайлда-Пью);
- 9) психические заболевания, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголизме;
- 10) наличие в анамнезе злокачественных образований, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в последние 5 лет;
- 11) лечение глюкокортикостероидами в последние 2 мес;
- 12) ВИЧ/СПИД, туберкулез.

На первом этапе был проведен анализ возможности клинической диагностики основного источника боли (триггера) у пациентов с неспецифической БНЧС. Для этого у всех больных тщательно собирался анамнез, проводилось

нейроортопедическое обследование и предварительно устанавливался источник боли (фасеточный сустав, крестцово-подвздошное сочленение или межпозвонковый диск), который затем подтверждался с помощью блокады с 2% раствором лидокаина под ультразвуковым контролем (аппарат LOGIQ e, GE Healthcare, Китай) по стандартной методике [12]. После обработки статистических данных на основании полученных результатов был сформирован алгоритм клинической дифференциальной диагностики источника боли у пациентов с острой неспецифической БНЧС.

В дальнейшем все пациенты случайным образом (методом конвертов) были разделены на 2 группы. Лечение пациентов основной группы ($n = 32$) включало базисную терапию (НПВП, миорелаксант, витамины группы В) и Плексатрон (1 инъекция 2 мл еженедельно 10 нед подряд). Введение Плексатрона осуществлялось по анатомическим ориентирам в области нижней части спины паравerteбрально внутримышечно или параартикулярно (при ПКПС) в >1 точек наиболее выраженной боли (триггерные зоны), определяемых с помощью пальпации. В каждую точку вводили по 2 мл раствора на глубину до 3 см. Контрольную группу составили 22 пациента, которые получали исключительно базовую терапию. Длительность периода наблюдения и лечения составила 3 мес (10 нед лечения + 2 нед наблюдения). Также все пациенты в случае неудовлетворительного контроля над болью могли дополнительно принять rescue medicine (обезболивающее по требованию). Контрольные исследования и диагностические процедуры проводились в рамках 4 визитов:

- визит 1 – скрининг с оценкой критериев включения/исключения, заполнение опросников и начало терапии;
- визит 2 – промежуточный визит (4 нед);
- визит 3 – промежуточный визит (8 нед);
- визит 4 – заключительный визит (12 нед).

Контроль эффективности и переносимости лечения осуществлялся на основании следующих данных:

1) самооценка уровня боли в спине по ВАШ (100 мм) [13];

2) показатели по Лидской шкале оценки невропатических симптомов и признаков (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, LANSS) для определения степени невропатического компонента боли [14]. При сумме баллов по LANSS < 12 невропатический механизм формирования болевых ощущений маловероятен, при сумме баллов > 12 – вероятен;

3) показатели по шкале функциональной активности, связанной с БНЧС (Back Pain Functional Scale, BPFSS) [15]. Суммарное значение показателей по этой шкале может варьировать от 0 до 60 баллов, максимальный результат свидетельствует о выраженном ограничении функциональной активности больного;

4) показатели по шкале общей оценки изменений (Global Rating of Change, GROG). Оценка производилась

в соответствии с методикой, описанной R. Jaeschke et al. [16]. Пациентам предлагалось оценить изменение в своем состоянии по сравнению с исходным уровнем по шкале от -7 баллов ("значительное ухудшение") до +7 баллов ("значительное улучшение"), при этом показатель 0 баллов расценивался как "без изменений". Согласно общепринятым рекомендациям, мы оценивали изменения по шкале GROG в диапазоне между ± 3 и ± 1 баллом как "незначительные", между ± 4 и ± 5 баллами как "умеренные" и между ± 6 и ± 7 баллами как "значительные";

5) количество случаев дополнительного приема обезболивающего по требованию (rescue medicine);

6) количество больных, у которых отмечалась хронизация болевого синдрома;

7) частота и характеристика побочных эффектов, отказ от применения препарата в дальнейшем.

Для статистического анализа полученные данные вносили в базу, сформированную на основе программного обеспечения Excel. Статистический анализ результатов исследования проводили общепринятыми методами с использованием пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [17]. Для сравнительного анализа качественных параметров использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критерию t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или критерию Манна-Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05.

Для анализа клинических параметров, позволяющих предположить источник боли у пациентов с БНЧС, использовался множественный линейный дискриминантный анализ Фишера. При проведении анализа для отбора наиболее информативных признаков была использована процедура пошагового исключения переменных. В ходе проведения анализа рассчитывали значение лямбды Уилкса, оценивали полученную систему классификационных уравнений, проводили анализ канонических корреляций и оценивали адекватность полученной модели [18].

Результаты

Из 54 пациентов, включенных в исследование, большинство составляли мужчины (мужчины : женщины 1,16 : 1); средний возраст больных составил 45,7 [37,3; 52,4] года, длительность заболевания – 14,2 $\pm$ 6,3 сут.

На основании анализа данных литературы [1–3], а также принимая во внимание собственные представления об особенностях клинической картины БНЧС, возникшей вследствие патологии различных структур позвоночного столба, нами был составлен перечень основных анамнестических сведений, а также клинических проявлений, характерных для определенных источников боли: дискогенной, связанной с дисфункцией фасеточных суставов или



Рис. 1. Методика выполнения теста "квадратной мышцы" для диагностики поражения фасеточных суставов.



Рис. 2. Методика выполнения теста "максимальной нагрузки" для диагностики ПКПС.

ПКПС. Всего в общий список вошло 23 позиции (предикторы верификации источника боли при БНЧС).

В дальнейшем у всех пациентов с помощью методики диагностической блокады был установлен истинный locus болевого синдрома: поражение фасеточных суставов оказалось причиной боли у 27 пациентов (50%), ПКПС – у 10 (18,5%) и поражение межпозвонкового диска – у 17 (31,5%). Имея предполагаемые предикторы и обладая информацией о конкретных источниках болевого синдрома, мы смогли оценить надежность выбранных предикторов. Для этой цели был использован множественный линейный дискриминантный анализ Фишера. После проведения первичного статистического анализа статистическая программа пошагово исключала из дальнейшего анализа все анамнестические и клинические параметры, кроме 8 параметров, представленных в табл. 1.

Таблица 1. Модель прогноза стратификации пациентов с неспецифической БНЧС по топическому варианту (частная лямбда Уилкса)

Параметр	Поражение МПД	Спондилоартрит	ПКПС
Возраст до 45 лет	0,799	0,376	0,319
Усиление боли в положении сидя	0,681	0,528	0,711
Уменьшение боли при ходьбе	0,431	0,581	0,311
Наличие боли в положении лежа	0,659	0,248	0,711
Локализация боли в области КПС	0,212	0,681	0,676
Положительный результат теста "квадратной мышцы"	0,539	0,879	0,286
Положительный результат теста "максимальной нагрузки" (ПКПС)	0,601	0,437	0,702
Наличие хромоты	0,318	0,325	0,733

Обозначения здесь и в табл. 2: КПС – крестцово-подвздошное сочленение, МПД – межпозвонковый диск.

Анализ значений частной лямбды Уилкса свидетельствует о том, что не все исследуемые параметры вносят равнозначный вклад в дифференциальную диагностику топических вариантов неспецифической БНЧС. Тест "квадратной мышцы" выполняли следующим образом: в положении сидя или стоя пациент разгибал туловище назад, одновременно совершая боковой наклон вначале в одну сторону, затем в другую (рис. 1). Тест считался положительным при возникновении боли в области позвоночника без проекции в ягодицу или ногу [19]. При выполнении теста "максимальной нагрузки" в положении стоя пациента просили согнуть ногу в коленном суставе на здоровой стороне и совершить разгибание туловища назад, опираясь на ногу, ипсилатеральную боли (рис. 2). Усиление/возникновение боли в области крестцово-подвздошного сочленения на стороне опорной ноги свидетельствует о его поражении.

Для того чтобы рассчитать, как вышеприведенные 8 переменных разделяют различные совокупности (топические варианты болевых синдромов), была вычислена действительная дискриминантная функция с помощью канонического анализа. В дальнейшем было произведено вычисление функции классификации для каждой совокупности переменных и получена система классификационных уравнений. Для проверки эффективности построенных дискриминирующих функций в классификации различных топических вариантов болевых синдромов была составлена матрица классификации и рассчитана апостериорная вероятность точности отнесения пациентов к тому или иному топико-патогенетическому варианту. Произведенные расчеты свидетельствуют о том, что использование данной батареи тестов позволяет верифицировать правильную локализацию болевого синдрома с апостериорной вероятностью не менее 76%. Упрощенное соответствие основных анамнестических сведений, а также клинических проявлений основным источникам БНЧС приведено в табл. 2.

На визите 1 среднее значение показателя по ВАШ составило $59,2 \pm 7,8$ мм в основной группе и $62,2 \pm 6,3$ мм в

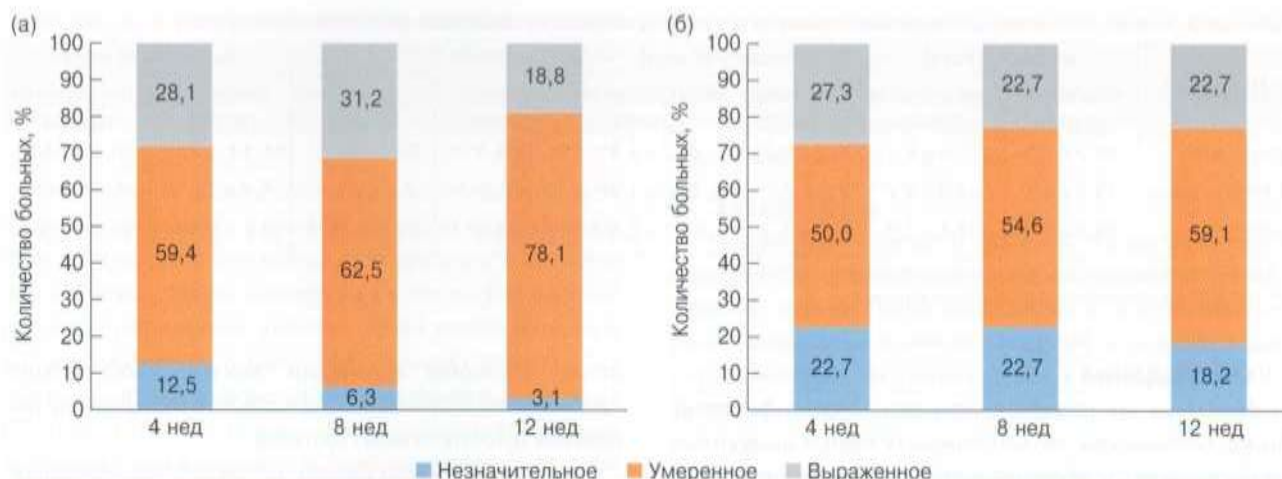


Рис. 3. Динамика изменений показателя по шкале GROC в основной (а) и контрольной (б) группах.

контрольной группе, что соответствовало "умеренно выраженной" боли (табл. 3), при этом результаты анализа данных по LANSS (более 12 баллов) свидетельствовали о наличии невропатического механизма формирования болевых ощущений у большинства пациентов, а показатели по BPFS ($39,9 \pm 8,5$ балла в основной группе и $41,4 \pm 7,2$ балла – в контрольной) – о значительном нарушении функциональной активности у пациентов с БНЧС. Через 4 нед от начала терапии в обеих группах наблюдался достоверный положительный эффект от проводимого лечения по всем использованным шкалам, причем улучшение оцениваемых параметров у пациентов основной группы оказалось значимо более выраженным, чем у пациентов контрольной группы. Такая же динамика улучшения состояния больных сохранилась и по прошествии 8 нед терапии. На момент завершения исследования (визит 4; 12 нед терапии) у пациентов основной группы отмечался значимо более полный контроль над БНЧС по данным ВАШ и BPFS по сравнению с больными контрольной группы. Достоверного межгруппового различия в отношении результатов по LANSS на визите 4 выявлено не было, однако в обеих группах этот показатель составил менее 12 баллов (отсутствие признаков невропатического характера боли).

В основной группе было зарегистрировано 4 эпизода дополнительного приема обезболивающего средства для купирования болевого синдрома в течение 12 нед, что достоверно меньше, чем в контрольной группе, где таких эпизодов насчитывалось 10 ($p < 0,05$). Следует отметить, что в обеих группах фиксировались случаи хронизации болевого синдрома – у 4 пациентов (18,2%) в контрольной группе и у 1 пациента (3,1%) в основной группе. Несмотря на формальное наличие межгруппового различия по количеству эпизодов формирования хронической БНЧС, статистически значимое различие рассчитать не удалось вследствие малого количества таких случаев.

В обеих группах отмечались нежелательные явления в виде диспепсии (у 2 пациентов (6,25%) в основной группе

и у 7 (31,8%) – в контрольной; $p < 0,05$) и аллергических реакций (по 2 пациента в каждой группе, которым потребовалось назначение антигистаминных средств). Следует отметить, что аллергические реакции по типу дерматита возникали в период применения как базовой терапии, так и Плексатрона, поэтому точно выделить препарат, ответственный за их развитие, оказалось невозможным. Тем не менее все нежелательные явления протекали легко и не потребовали прекращения терапии.

В целом анализ субъективной оценки эффекта от проведенной терапии с помощью шкалы GROC продемонстрировал, что на момент завершения исследования подавляющее большинство пациентов основной группы расценили улучшение от проведенной терапии как "умеренное" и "выраженное" – 31 (96,9%), в то время как в контрольной группе таких пациентов было 18 (81,8%; $p < 0,05$) (рис. 3).

Таблица 2. Общие подходы к дифференциальной диагностике источников боли у пациентов с БНЧС ($n = 54$)

Параметр	Поражение МПД	Спондило-артрит	ПКПС
Возраст до 45 лет	+	–	–
Усиление боли в положении сидя	+	–	+
Усиление боли при ходьбе	–	+	+
Наличие боли в положении лежа	–	–	+
Локализация боли в области КПС	–	–	+
Положительный результат теста "квадратной мышцы"	–	+	–
Положительный результат теста "максимальной нагрузки" (ПКПС)	–	–	+
Наличие хромоты	–	–	+

Примечание. Голубым цветом выделен параметр, вносящий наиболее значимый вклад в дифференциальную диагностику того или иного источника болевого синдрома.

Таблица 3. Анализ изменений исследуемых параметров в период лечения и наблюдения у больных обеих групп

Параметр	Визит 1 (0 сут)		Визит 2 (4 нед)		Визит 3 (8 нед)		Визит 4 (12 нед)	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
ВАШ, мм	59,2 ± 7,8	62,2 ± 6,3	26,1 ± 6,2* **	34,2 ± 4,3**	20,3 ± 5,4* **	28,6 ± 5,1**	11,1 ± 2,0* **	20,1 ± 3,6**
LANSS, баллы	13,2 ± 1,5	14,0 ± 2,2	7,6 ± 2,5* **	10,6 ± 1,9**	6,8 ± 2,2* **	8,3 ± 1,6**	5,6 ± 1,5**	6,2 ± 1,4**
BPFS, баллы	39,9 ± 8,5	41,4 ± 7,2	25,2 ± 5,3* **	33,7 ± 6,0**	17,5 ± 4,9* **	24,4 ± 3,9**	13,2 ± 3,0* **	18,8 ± 3,5**

* p < 0,05 по сравнению с данными контрольной группы.

** p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Обсуждение

Несмотря на распространенность неспецифической БНЧС, особенности ее патогенеза остаются не до конца изученными, а эффективность современных способов терапевтического воздействия представляется недостаточной. Традиционным подходом к дифференциальной диагностике БНЧС является исключение специфических причин этого состояния без уточнения, какой источник боли имеет место у конкретного пациента. В то же время в 85–90% случаев результаты клинического осмотра, а также данные, полученные при использовании современных нейровизуализационных методов, не позволяют не только определить источник боли, но и вообще спрогнозировать течение заболевания, оценить риск его хронизации [20]. В свете этих данных неоспорима важность определения точной локализации источника боли, что позволит сформировать четкий план лечения.

В настоящем исследовании был проведен анализ возможности клинической диагностики основного источника боли у пациентов с неспецифической БНЧС на основании лишь данных анамнеза и результатов нейроортопедического осмотра. После статистической обработки массива данных удалось установить 8 параметров, которые с апостериорной вероятностью не менее 76% позволяют уточнить локус поражения у пациентов с БНЧС.

Для дискогенной БНЧС оказалось характерным появление или усиление алгического синдрома при длительных статических нагрузках (нахождении в положении сидя или стоя) у пациентов молодого возраста. Сходный клинический портрет дискогенных люмбагий описывается и в ряде других публикаций, где особо указывается на возраст, характерный для манифестации этого варианта БНЧС, – менее 45 лет [1, 6]. В нашем исследовании молодой возраст также оказался тем параметром, который вносил наиболее значимый вклад в верификацию дискогенной БНЧС.

Пациентов с преимущественным поражением дугоотростчатых (фасеточных) суставов беспокоит акционная боль в области поясницы, которая полностью купируется в положении лежа. Большинство исследователей сходятся в том мнении, что фасеточный синдром практически не возникает в молодом возрасте, а “визитной карточкой” этого состояния является отсутствие боли в положении лежа [21]. Результаты нашего исследования также свидетель-

ствуют о высокой значимости такого диагностического признака, как отсутствие боли в покое, в верификации поражения дугоотростчатых суставов.

Как показал анализ данных настоящего исследования, из всех источников БНЧС практически только для ПКПС характерна хромота. Необходимо отметить, что традиционно для ПКПС характерна триада симптомов: 1) локализация боли непосредственно в области сустава (симптом “пальца” – пациент может точно указать на локус проблемы); 2) усиление боли в положении сидя; 3) боль в ночное время, особенно при переворачивании в постели [20]. Однако, на наш взгляд, именно наличие хромоты при отсутствии признаков специфической БНЧС позволяет на основании клинических данных заподозрить у пациента ПКПС.

Что касается терапии БНЧС, то стратегии консервативного лечения таких больных не меняются вот уже десятилетия, по сравнению, например, с терапией ревматоидного артрита. Традиционная базовая фармакологическая терапия включает НПВП, миорелаксанты и витамины группы В. В ряде случаев применяются ингибиторы холинэстеразы, антидепрессанты и антиконвульсанты [8]. Тем не менее при относительной успешности проводимого лечения частота хронизации боли, а также вероятность регистрации побочных эффектов применяемых препаратов остаются высокими [22]. Появление на рынке препаратов, влияющих на метаболизм хрящевой ткани (SYSADOA), должно было кардинально переломить ситуацию, однако до настоящего времени не существует консенсуса относительно того, какие эффекты можно ожидать от приема препаратов этой группы у пациентов с БНЧС, а оценка результатов их лечения весьма противоречива. Поэтому поиск оптимального препарата и режима его приема до сих пор актуален.

В этом отношении потенциально эффективным может быть применение в комплексном лечении БНЧС нового класса веществ – инъекционных коллагенов, которые являются яркими представителями группы средств, используемых в так называемой регенераторной инъекционной терапии. Инъекционные коллагены с успехом применяются для лечения энтезопатий и патологии крупных суставов [23, 24], однако каких-либо значимых исследований по их использованию в терапии острой БНЧС до настоящего времени не проводилось. Предполагается, что у этой категории больных входящий в состав Плексатрона коллаген, как

основной структурообразующий белок, позволит укрепить связочный аппарат и улучшить структуру хрящевой ткани фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений, а также ускорить восстановление поврежденных межпозвонковых дисков [25, 26].

Для проверки этой гипотезы было спланировано и проведено исследование, в которое были включены 54 пациента преимущественно молодого и среднего возраста с острой БНЧС, рандомизированные в 2 группы. Все больные получали традиционную терапию (НПВН, миорелаксанты и витамины группы В), а пациентам основной группы (n = 32) помимо этого проводилась локальная инъекционная терапия Плексатроном в течение 10 нед, с частотой введения коллагена 1 раз в неделю. На фоне проводимого лечения значимое улучшение состояния отмечалось во всех группах больных уже через 4 нед и максимальное – по прошествии 3 мес терапии и наблюдения: снижение выраженности боли по ВАШ, уменьшение общего балла по LANSS, улучшение функционального статуса по BPFs. В то же время добавление к базовой терапии Плексатрона позволило добиться дополнительных результатов, таких как:

- 1) значимо более полный контроль над болью по данным ВАШ, LANSS, BPFs в сравнении с контрольной группой уже через 4 нед терапии;
- 2) достоверно меньшее количество эпизодов приема rescue medicine (обезболивающий препарат по требованию) за весь период наблюдения;
- 3) снижение количества больных, у которых наблюдалась хронизация БНЧС;
- 4) уменьшение количества побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта;
- 5) большее количество пациентов, которые субъективно оценили улучшение своего состояния как "умеренное" и "выраженное", в сравнении с контрольной группой.

Полученные данные позволяют утверждать, что Плексатрон помимо репаративного действия оказывает ко-анальгетический эффект, работая в синергизме с препаратами базовой терапии для лечения БНЧС (НПВН, миорелаксанты, витамины группы В). Такой эффект уже был описан ранее для ряда препаратов из группы SYSADOA [27, 28]. Определенное значение в купировании болевого синдрома в нижней части спины, вероятно, имеет способность Плексатрона стимулировать анаболический фенотип теночитов таким образом, что вновь синтезированный коллаген подвергается перекрестному связыванию, что является необходимым условием для созревания коллагена, увеличения прочности сухожилий, стабилизации коллагеновых фибрилл и повышения прочности на растяжение сухожилий [29]. Снижение частоты диспепсий на фоне приема Плексатрона можно объяснить двумя факторами: меньшим количеством обезболивающих препаратов, которые пациенты принимают по требованию, и возможным гастропротективным действием, которое также свойственно для

ряда хондропротективных средств [30]. Важно отметить хорошую переносимость Плексатрона и возможность его применения у пациентов, имеющих коморбидность, без дополнительного увеличения риска развития каких-либо серьезных нежелательных явлений.

Заключение

Современная терапия острой БНЧС, несмотря на свою, казалось бы, простоту и очевидность, далека от совершенства, особенно когда речь заходит о прогнозировании риска хронизации болевого синдрома и ведении пациентов, имеющих противопоказания к назначению НПВП. Одним из направлений модернизации подходов к терапии больных этого профиля может быть использование средств, позволяющих восстанавливать структуру поврежденных суставов и межпозвонковых дисков за счет положительного влияния на метаболизм коллагена. В настоящем исследовании применение Плексатрона позволило ускорить саногенетические процессы у пациентов с острой БНЧС без развития дополнительных побочных явлений, что может иметь существенное значение в терапии, профилактике хронизации и повторных обострений болевого синдрома у данной категории больных.

Список литературы

1. Ma K, Zhuang ZG, Wang L, Liu XG, Lu LJ, Yang XQ, Lu Y, Fu ZJ, Song T, Huang D, Liu H, Huang YQ, Peng BG, Liu YYQ. The Chinese Association for the Study of Pain (CASP): Consensus on the assessment and management of chronic nonspecific low back pain. *Pain Research & Management* 2019 Aug;20(19):8957847.
2. Borenstein D. Low back pain and lumbar spinal stenosis. In: *Rheumatology*. Hochberg MC, Silman A, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2003: 583-613.
3. Andersson G. The epidemiology of spinal disorders. In: *The adult spine: principles and practice*. Frymoyer JW, Ducker TB, Hadler NM, Kostuik JP, Weinstein JN, Whitecloud TS, editors. 2-vol. set. 2nd ed. New York: Raven Press; 1997: 93-141.
4. Baron A, Binder N, Attal R, Casale A, Dickenson H, Treede RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. *European Journal of Pain* (London, England) 2016 Jul;20(6):861-73.
5. Balagué F, Mannion A, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *The Lancet* 2012 Feb;379(9814):482-91.
6. DePalma M, Ketchum J, Saulo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Medicine* (Malden, Mass.) 2011 Feb;12(2):224-33.
7. Melloh M, Röder C, Elfering A, Theis J, Müller U, Staub L. Differences across health care systems in outcome and cost-utility of surgical and conservative treatment of chronic low back pain: a study protocol. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008 Jun;9:81.
8. Воробьева О.В. Хроническая боль в спине: от патогенетических концепций к терапевтическим стратегиям. *Медицинский совет* 2017;17:36-42.
9. Babińska A, Wawrzynek W, Czech E, Skupiński J, Szczygiel J, Labuz-Roszak B. No association between MRI changes in the lumbar spine and intensity of pain, quality of life, depressive and anxiety symptoms in patients with low back pain. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2019;53(1):74-82.
10. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2009 Feb;373(9662):463-72.
11. Неспецифическая боль в нижней части спины (дифференциальная диагностика и комплексное лечение). Методические рекомендации № 11. М., 2014. 32 с.

12. Korbe S, Udoji EN, Ness TJ, Udoji MA. Ultrasound-guided interventional procedures for chronic pain management. *Pain Management* 2021;5(6):466-82.
13. Jensen M, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986 Oct;27(1):117-26.
14. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Веннетт М., Белова Н.В., Чечеткин А.О., Гуца А.О., Гатина Г.А., Полехина Н.В., Бундхун П., Ашрафов В.М., Пирадов М.А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(3):43-50.
15. Stratford PW, Binkley JM, Riddle DL. Development and initial validation of the Back Pain Functional Scale. *Spine* 2000 Aug;25(16):2095-102 (Appendix A page 2101).
16. Jaeschke R, Singer J, Guyatt G. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled Clinical Trials* 1989 Dec;10(4):407-15.
17. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 2005. 292 с.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. 312 с.
19. Souza T. Differential diagnosis and management for the chiropractor: protocols and algorithms. 2nd ed. Gaithersburg, Md.: Aspen; 2001: 34.
20. Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Софизмы в современной доктрине рациональной терапии хронической боли в нижней части спины и пути их преодоления. *Нервные болезни* 2020;4:25-31.
21. van Kleef M, Vanelinderen P, Cohen SP, Lataster A, Van Zundert J, Mekhail N. Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Practice* 2010 Sep-Oct;10(5):459-69.
22. Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E, Kong SX. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004 Jul;28(1):72-95.
23. Ricchetti ET, Aurora A, Iannotti JP, Derwin KA. Scaffold devices for rotator cuff repair. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2012 Feb;22(2):251-65.
24. Ruiu DE. Medical device iniettabili a base di collagene. Stato dell'arte e overview degli studi clinici. *Advanced Therapies* 2012;1:30-9.
25. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2000 Dec;10(6):312-20.
26. Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiological Reviews* 2004 Apr;84(2):649-98.
27. Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность алфлутона при остеоартрозе позвоночника (12-месячное исследование). *Научно-практическая ревматология* 2005;2:33-6.
28. Omata T, Itokazu Y, Inane N, Segawa Y. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung* 2000 Feb;50(2):148-53.
29. Walker LC, Overstreet MA, Yeowell HN. Tissue-specific expression and regulation of the alternatively-spliced forms of lysyl hydroxylase 2 (LH2) in human kidney cells and skin fibroblasts. *Matrix Biology* 2005 Jan;23(8):515-23.
30. Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю., Абросимов А.Г., Стародубцев А.К. Алфлутоп в современной симптом-модифицирующей терапии остеоартрита. *Терапевтический архив* 2019;91(5):134-40.

Open-label Trial of the Efficacy and Tolerability of Plexathron in the Treatment of Patients with Low Back Pain (PALAZIO study)

I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov, D.V. Cherednichenko, and P. Yu. Sosodov

The outcomes of traditional treatment of acute non-specific low back pain (NS-LBP) often remain unsatisfactory. The PALAZIO study investigated the opportunities of local injection therapy for structural repair (Plexathron) in addition to the standard treatment regimen in order to achieve early reduction in the activity of the inflammatory process in the area of the main triggers of nociception, as well as to prevent relapses and transition to chronic pain. The aim of the study was to analyze the efficacy and tolerability of Plexathron in the treatment of patients with acute NS-LBP, as well as to develop a clinical algorithm for differential diagnosis of the source of pain in this patient population. Fifty-four patients with acute NS-LBP, randomized into 2 groups, were included in the study. All patients received basic therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs, skeletal muscle relaxants and B vitamins); patients of the main group were additionally treated with Plexathron. The duration of follow-up was 3 months. It was revealed that local collagen (Plexathron) injection into trigger points for repairing intra- and extra-articular tissues contributes to the acceleration of recovery of patients with acute NS-LBP without any additional adverse side effects, which can be crucial for therapy, prevention of transition to chronic pain and recurrent exacerbations of pain in this patient population.

Key words: acute non-specific low back pain, differential diagnosis, Plexathron.

Клинико-психологический анализ пациентов с COVID-19. Показания к проведению психотропной терапии и психотерапевтической коррекции

*Л.П. Соколова, А.И. Федин, М.Ш. Магомед-Эминов,
В.И. Вечорко, А.В. Наговицын, В.Г. Пасько,
С.А. Черняев, Е.А. Карачева, Е.И. Фролова*

В статье освещены результаты проведенного авторами анализа социодемографических, психологических и клинических показателей у пациентов с COVID-19, их связи с клиническими особенностями течения новой коронавирусной инфекции для последующей профилактики и коррекции психосоматических и психовегетативных осложнений, повышения качества проводимой терапии и реабилитации и улучшения прогноза выздоровления. Изучены психологические особенности реагирования на пандемическую ситуацию, связи клинических и психологических показателей у пациентов с диагнозом COVID-19, специфика психологических и клинических проявлений в зависимости от социодемографических характеристик пациентов. Представлены показания к проведению медикаментозной терапии психотропными средствами и психотерапевтической коррекции эмоционально-аффективных и личностных расстройств при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, эмоционально-аффективные и личностные расстройства, психовегетативный синдром, психологическое тестирование, психотропная терапия, психотерапия, профилактика.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ), COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, способствовала возникновению большого количества разнообразных эмоционально-аффективных и личностных расстройств в популяции. Наблюдающиеся в период пандемии тревожно-депрессивные нарушения, во многом связанные с вынужденной изоляцией и всевозможными ограничениями, снижают активность иммунной системы, повышая риск заражения, отягощают течение инфекционного процесса, ухудшают прогноз вы-

здоровления. В постковидном периоде, характеризующемся персистирующими нарушениями вследствие НКИ, часто наблюдаются серьезные последствия перенесенного физического и психоэмоционального стресса, необходимости адаптации к экстремальной жизненной ситуации [1–3].

COVID-19 нередко служит причиной развития аутоиммунной вегетативной полиневропатии и ганглиопатии как на фоне инфекции, так и в постковидном периоде. Кроме того, тревожно-депрессивные расстройства зачастую являются триггером манифестации вегетативных патологи-

Любовь Петровна Соколова – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, врач-невролог ФГБУ “Клиническая больница № 1” Управления делами Президента РФ, Москва.

Анатолий Иванович Федин – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Мадрудин Шамсудиневич Магомед-Эминов – докт. психол. наук, зав. кафедрой психологической помощи и ресоциализации факультета психологии ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”.

Валерий Иванович Вечорко – канд. мед. наук, доцент, гл. врач ГБУЗ “Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова” Департамента здравоохранения города Москвы.

Андрей Владимирович Наговицын – канд. мед. наук, зам. гл. врача по медицинской части ФГБУ “Клиническая больница № 1” Управления делами Президента РФ, Москва.

Владимир Григорьевич Пасько – докт. мед. наук, науч. рук. по анестезиологии и реаниматологии ФГБУ “Клиническая больница № 1” Управления делами Президента РФ, Москва.

Станислав Анатольевич Черняев – врач-невролог ФГБУ “Клиническая больница № 1” Управления делами Президента РФ, Москва.

Екатерина Анатольевна Карачева – ассистент кафедры психологической помощи и ресоциализации факультета психологии ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”.

Елена Игоревна Фролова – зав. терапевтическим отделением ФГБУ “Клиническая больница № 1” Управления делами Президента РФ, Москва.

Контактная информация: Соколова Любовь Петровна, lsokolova@yandex.ru

Таблица 1. Социодемографические характеристики пациентов (n = 66)

Параметр	Количество больных	
	n	%
Пол		
мужской	30	45,5
женский	36	54,5
Возраст (M (SD) 50,85 (14,77) года)		
<25 лет	4	6,6
>25 лет	62	93,4
Образование		
среднее	14	21,2
незаконченное высшее	3	4,5
высшее	49	74,2
Семейный статус		
не женат/не замужем	13	20,0
женат/замужем	53	80,0
Болезнь близких		
не болели	30	45,5
болели	36	54,5

Обозначения здесь и в табл. 2, 3: M – среднее, SD – стандартное отклонение.

ческих синдромов и усугубляют их течение, ухудшая возможности постковидной реабилитации. К таким патологиям относятся различные болевые синдромы (вегеталгии), гипергликемия, артериальная гипертония, нарушения ритма сердечной деятельности, гастроинтестинальные, мочеполовые расстройства и др. Долговременные проявления вторичной периферической вегетативной недостаточности в рамках последствий поражения дыхательной системы на фоне COVID-19 нам еще предстоит установить и оценить [4].

Появившиеся многочисленные научные публикации подтверждают тот факт, что ущерб здоровью населения от эмоционально-аффективных и личностных расстройств и, как следствие, психосоматических и психовегетативных нарушений в период пандемии во много раз превышает ущерб здоровью непосредственно от инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [5]. Такие заключения сделаны также на основании анализа наблюдений за исходом предыдущих эпидемий.

Таким образом, изучение особенностей эмоциональной и личностной сферы при COVID-19, их связи с тяжестью клинических проявлений НКИ, объективными биохимическими показателями, возможностями дальнейшего восстановления нарушенных функций представляется весьма актуальной задачей.

Целью проведенного клинико-психологического исследования явился анализ социодемографических, психологических и клинических показателей у пациентов с COVID-19,

их связи с клиническими особенностями течения НКИ для осуществления последующей профилактики и коррекции психосоматических и психовегетативных осложнений, повышения качества проводимой терапии и реабилитации и улучшения прогноза выздоровления. Задачей являлось изучение: 1) психологических особенностей реагирования на пандемическую ситуацию (переживание страха заражения НКИ, перитравматический дистресс, устойчивость (резильентность) к стрессовым воздействиям, выраженность травматических тенденций); 2) связей клинических и психологических показателей у пациентов с диагнозом COVID-19; 3) специфики психологических и клинических проявлений в зависимости от социодемографических характеристик пациентов.

Материал и методы исследования

Сбор клинических и социодемографических данных проводился в период "первой волны" пандемии COVID-19 (июнь–июль 2020 г.). Всего обследовано 66 пациентов в остром периоде НКИ (средний возраст $50,85 \pm 14,77$ года), проходивших лечение в ФГБУ "Клиническая больница № 1" Управления делами Президента РФ (Москва) и в ГБУЗ "Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова" Департамента здравоохранения города Москвы. Все обследованные не имели в анамнезе хронических заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, на момент проведения исследования не принимали психотропных препаратов (нейролептиков, анксиолитиков, антидепрессантов). Целесообразная психотропная терапия назначалась по показаниям уже после проведенного обследования с учетом полученных данных. У всех пациентов не было указаний в анамнезе на наличие эмоционально-аффективных и личностных расстройств, однако, учитывая гиподиагностику таких состояний в рутинной клинической практике, полностью исключить наличие у этих пациентов в анамнезе расстройств невротического спектра не представляется возможным.

В табл. 1 приведены социодемографические данные обследованной выборки пациентов с COVID-19.

Состояние психологического статуса исследовали при помощи следующих психодиагностических методик.

Опросник резильентности (Resilience Inventory-Self, адаптированный в 2020 г. М.Ш. Магомед-Эминовым). Выявляет способность к нейтрализации негативного воздействия факторов риска, к преодолению жизненных испытаний и бедствий [6]. Чем выше показатели по шкале, тем выше ресурсы восстановления после перенесенных бедствий, невзгод, стрессов.

Шкала страха COVID-19 (The Fear of COVID-19 Scale) [7]. Представляет собой континуум страха коронавируса (от 5 до 35 баллов); чем выше балл, тем выше страх. Адаптирована в 2020 г. М.Ш. Магомед-Эминовым [8]. Шкала разработана для количественной оценки выраженности страха, беспокойства и неопределенности перед COVID-19.

Индекс перитравматического дистресса COVID-19 (COVID-19 Peritraumatic Distress Index, CPDI) [9]. Методика валидизирована в январе–феврале 2020 г. на 52 000 взрослых людях, заболевших и не заболевших COVID-19, из 36 провинций Китая и на выборках из Ирана (1058 человек из 30 провинций) [9, 10]. Согласно разработчикам методики, выделяется 3 уровня перитравматического дистресса: слабый, средний и высокий, свидетельствующий о клинически выраженном дистрессе (>52 баллов) [9]. В России методика адаптирована в 2020 г. М.Ш. Магомед-Эминовым, применяется для измерения частоты возникновения тревоги, депрессивных состояний, специфических фобий, снижения когнитивных функций, избегательного и компульсивного поведения, развития психосоматических расстройств, снижения уровня социального функционирования на фоне пандемии COVID-19 [11].

Шкала воздействия стрессовых событий (Impact of Event Scale), адаптированная в России в 1998 г. [12]. Используется для измерения степени воздействия травматического события, выявляет психологическую и другие формы стресса [13]. Методика способна обнаруживать события, вызвавшие посттравматическое стрессовое расстройство. С помощью этого теста определяется общий суммарный балл травматического воздействия ситуации, складывающийся из травматических тенденций избегания и вторжения (9–25 баллов – низкая степень, 26–43 балла – средняя степень, более 44 баллов – высокая степень).

Изучались следующие клинические показатели пациентов: уровень С-реактивного белка (СРБ), уровень ферритина, уровень D-димера, процент поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ), сатурация, измеренная методом пульсоксиметрии (SpO_2).

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе SPSS Statistics 28.0.0.0. Так как нормальное распределение данных ($<1,0$) было получено лишь для немногих показателей, при статистической обработке использовались методы непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни). Для анализа связей клинических и психологических показателей использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

В проведенном исследовании нами преднамеренно не использовались известные общепринятые опросники для оценки тревожно-депрессивных расстройств, такие как госпитальная шкала тревоги и депрессии, опросник Спилбергера–Ханина, шкала депрессии Бека и т.д., а применялись специальные опросники и шкалы, которые предложены и апробированы для использования в экстремальных ситуациях (военные конфликты, природные и техногенные катастрофы, стихийные бедствия и т.п.). Мы полагаем, что использование именно этих методик в настоящей работе представляет научную новизну и является актуальным для практической медицины, учитывая, что пандемия COVID-19 в совокупности с комплексом ограничительных мер, изме-

Таблица 2. Клинические показатели пациентов с COVID-19 (данные описательной статистики и распределение по отношению к референсной норме)

Показатель	Количество больных	
	п	%
Уровень СРБ (М (SD) 56,82 (63,29) мг/л)	42	100,00
норма (<5 мг/л)	8	19,05
повышение не более чем в 2 раза (5–10 мг/л)	5	11,90
повышение в 2–8 раз (10–40 мг/л)	9	21,43
повышение более чем в 8 раз (>40 мг/л)	20	47,62
Уровень ферритина (М (SD) 781,57 (800,9) нг/мл)	35	100,00
нет повышения (30–400 нг/мл)	11	31,43
повышение не более чем в 2 раза (400–800 нг/мл)	11	31,43
повышение в 2–4 раза (800–1600 нг/мл)	9	25,71
повышение более чем в 4 раза (>1600 нг/мл)	4	11,43
Уровень D-димера (М (SD) 489,36 (1371,56) мг/л)	36	100,00
норма ($<0,55$ мг/л)	9	25,00
увеличение не более чем в 2 раза (0,55–1,0 мг/л)	13	36,10
увеличение в 2–4 раза (1,0–2,0 мг/л)	1	2,80
увеличение более чем в 4 раза ($>2,0$ мг/л)	13	36,10
Процент поражения легких по данным КТ (М (SD) 34,29 (24,68)%)	35	100,00
$<25\%$ – T1	12	34,30
25–50% – T2	17	48,60
50–75% – T3	4	11,40
$>75\%$	2	5,7
SpO_2 (М (SD) 93,96 (2,00)%)	26	100,00

нением образа жизни, трудовой деятельности, возможности коммуницировать является экстремальным событием для абсолютного большинства людей. В острый же период заболевания НКИ (когда проводилось исследование) стресс для пациентов является не только психологически адаптационным, но и психофизиологически и психологически жизнеугрожающим.

Результаты исследования

Клинические показатели пациентов, проходивших лечение в связи с заболеванием НКИ (COVID-19), представлены в табл. 2.

Показатели СРБ характеризуются довольно высоким разбросом значений, выборка сдвинута в сторону высоких показателей (превалируют пациенты с повышением уровня СРБ более чем в 8 раз).

Также высокий разброс наблюдался по показателям поражения легких: примерно половина обследованных имели группу T2 (до 50% поражения), несколько меньшее

Таблица 3. Средние значения и стандартные отклонения психологических показателей (в баллах) у обследованных ($n = 66$)

Шкала/опросник	Минимально	Максимально	M (SD)
CPDI	0	74	25,57 (14,05)
Шкала страха COVID-19	7	35	15,63 (4,54)
Опросник резильентности	1	79	52,74 (14,95)
Шкала воздействия стрессовых событий	0	48	14,14 (10,50)

Таблица 4. Коэффициенты корреляции (r_s) между психологическими показателями в абсолютных значениях

Шкала/опросник	CPDI	Шкала страха COVID-19	Опросник резильентности	Шкала воздействия стрессовых событий
CPDI	–	0,570*	–0,092	0,485*
Шкала страха COVID-19	0,570*	–	–0,126	0,341*
Опросник резильентности	–0,092	–0,126	–	–0,039
Шкала воздействия стрессовых событий	0,485*	0,341*	–0,133	–

* Различия статистически значимы: $p < 0,01$.**Таблица 5.** Коэффициенты корреляции (r_s) между социodemографическими и психологическими показателями

Параметр	CPDI	Шкала страха COVID-19	Опросник резильентности	Шкала воздействия стрессовых событий
Пол	0,266*	0,285*	0,047	0,329**
Возраст	0,221	0,142	–0,258*	0,137
Образование	–0,156	0,011	0,174	–0,137
Диагноз COVID-19	0,003	–0,094	0,016	–0,010

* Различия статистически значимы: $p < 0,05$.** Различия статистически значимы: $p < 0,01$.**Таблица 6.** Коэффициенты корреляции (r_s) между данными психологического тестирования и медицинскими показателями в абсолютных значениях

Шкала/опросник	СРБ	Ферритин	D-димер	КТ	SpO ₂
CPDI	–0,021	0,135	–0,128	–0,164	–0,051
Шкала страха COVID-19	–0,017	–0,111	0,167	0,011	0,006
Опросник резильентности	–0,037	0,363*	–0,121	–0,229	–0,161
Шкала воздействия стрессовых событий	–0,073	0,087	–0,162	0,030	0,021

* Различия статистически значимы: $p < 0,01$.

количество обследованных – группу Т1 (до 25% поражения), более высокий процент поражения отмечен примерно у 17% пациентов.

Более равномерно выборка была распределена по уровню ферритина – количество пациентов без повышения показателей, с повышением показателей не более чем в 2 раза и с превышением верхней границы нормы более чем в 2 раза оказалось примерно равным.

В табл. 3 представлены результаты исследования психологических реакций респондентов на экстремальную ситуацию пандемии с использованием специальных шкал и опросников.

Выраженность страха перед COVID-19 по выборке в целом была ближе к средним показателям, средние значения почти по всем пунктам находились в интервале от 2 баллов (оценка утверждения о страхе "скорее не согласен") до 4 баллов ("скорее согласен").

При анализе данных с помощью коэффициента корреляции Спирмена по блоку психологических методик было выявлено наличие достоверно значимых связей между показателями: 1) по шкале страха COVID-19 и CPDI ($r_s = 0,570$; $p < 0,01$); 2) по шкале страха COVID-19 и шкале воздействия стрессовых событий ($r_s = 0,341$; $p < 0,01$); 3) по CPDI и шкале воздействия стрессовых событий ($r_s = 0,485$; $p < 0,01$) (табл. 4). Намечалась отрицательная тенденция в характере связи показателей опросника резильентности с другими методиками (не достигавшая, однако, статистической значимости).

Результаты анализа связи между социodemографическими и психологическими показателями представлены в табл. 5.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о связи пола пациентов с показателями по шкале страха COVID-19 ($r_s = 0,285$; $p < 0,05$), CPDI ($r_s = 0,266$; $p < 0,05$), а также по шкале воздействия стрессовых событий ($r_s = 0,329$; $p < 0,01$). По всем 3 перечисленным характеристикам показатели у женщин были значимо выше, чем у мужчин, что можно интерпретировать как тенденцию отрицания стрессовых воздействий COVID-19, более свойственную пациентам мужского пола.

Обнаружена отрицательная связь возраста пациентов и показателей по опроснику резильентности ($r_s = -0,258$; $p < 0,05$), т.е. люди более старшего возраста в меньшей степени видят у себя способность быть устойчивыми в трудных жизненных обстоятельствах.

В исследовании не выявлено статистически значимой связи между уровнем образования пациентов и показателями по шкале страха COVID-19, CPDI, опроснику резильентности и шкале воздействия стрессовых событий.

Изучена корреляционная связь между данными психологического тестирования и клиническими показателями. В корреляционном анализе использовались абсолютные значения клинических показателей (уровней ферритина,

СРБ и D-димера в крови, степени поражения легких по данным КТ, SpO₂).

Как видно из табл. 6, обнаружена статистически значимая корреляционная связь между абсолютными значениями ферритина и показателями по опроснику резильентности ($r_s = 0,363$; $p < 0,01$). Статистически значимых корреляционных связей при сравнении других показателей не выявлено.

Обсуждение результатов

По результатам исследования не выявлено остро негативных эмоциональных состояний и психологических реакций у пациентов, проходивших лечение в связи с COVID-19 в начале лета 2020 г., в "первую волну" пандемии. Выраженность показателей страха перед COVID-19, перитравматических дистрессовых и травматических реакций, зафиксированных в нашей работе, ниже по сравнению с данными зарубежных исследований, проведенных в начале пандемии [7, 9, 10, 13].

Подобные результаты могут объясняться воздействием ряда факторов, таких как снижение общего напряжения, характерного для первых недель пандемической ситуации, особенности менталитета российской выборки, а также тем, что обследуемые уже заболели COVID-19. В то же время наши данные согласуются с данными других исследований, в которых выявлена связь эмоциональных, стрессовых реакций с полом и возрастом индивидуумов. Обнаружено, что реакции тревоги, страха, травматических переживаний, а также развитие перитравматического дистресса (дезадаптивного поведения) значимо выше у лиц женского пола. Мы полагаем, что женщин целесообразно рассматривать как индивидуумов, наиболее остро нуждающихся в психотерапевтической коррекции (в том числе медикаментозной) и психологической помощи в целом в условиях пандемии COVID-19, что соответствует выводам других авторов [9, 10].

По результатам нашего исследования была выявлена отрицательная связь резильентности с возрастом, что не согласуется с данными итальянских и китайских исследователей, обнаруживших, что люди в возрасте от 51 до 70 лет оказались более резильентными по сравнению с более молодыми лицами [10]. Учитывая выявленную отрицательную связь резильентности (как способности к устойчивости, сопротивляемости к стрессовым факторам, сохранению позитивного взгляда даже в трудных жизненных ситуациях, использованию самоподдержки, обращению за помощью к другим и т.д.) с возрастом, следует предположить, что российские пациенты более старшего возраста нуждаются в психотерапевтической поддержке значительно больше, чем молодые пациенты.

Полученные данные демонстрируют, что страх заболеть COVID-19 коррелирует с уровнем перитравматического дистресса, дезадаптивного, неадекватного поведения во время пандемии. Этот фактор способствует снижению

возможностей мобилизации сил и ресурсов организма на любом уровне, начиная от личностной дезадаптации до дисрегуляции вегетативной нервной системы и развития/усугубления психосоматической патологии. Это обстоятельство заставляет более серьезно относиться к необходимости купирования тревоги у пациентов, рассматривая ее как прекурсор тяжелых психовегетативных и психосоматических осложнений, плохого восстановления в постковидном периоде.

Проявления тревоги и страха COVID-19, показатели перитравматического дистресса не коррелируют с уровнем образования и с объективной степенью тяжести протекания болезни (с объемом поражения легких по данным КТ, уровнями ферритина, D-димера, СРБ, SpO₂). Исходя из обнаруженных закономерностей, не следует назначать психотропные препараты всем пациентам с тяжелым течением НКИ, предполагая таким образом предотвратить развитие психосоматических и психовегетативных осложнений. Данные препараты следует назначать только тем пациентам, у которых имеются тревожные проявления. Целесообразно назначать психотропные средства и тем индивидуумам, в жизни которых произошло большое количество стрессовых событий, связанных с тяжелой болезнью и смертью друзей и близких, даже если у них не отмечается тревожных проявлений на момент обследования. Психосоматическая и психовегетативная разрушительная реакция часто наступает отсроченно, при этом назначение адекватной психотропной терапии помогает предотвратить развитие подобных психопатологических расстройств.

Вызывает интерес обнаруженное нами отсутствие значимой отрицательной связи между показателями по опроснику резильентности и CPDI. Ожидалось, что у лиц с высокой резильентностью, способных преодолевать стрессы и трудные периоды жизни конструктивным путем, будет реже наблюдаться развитие перитравматического дистресса (дезадаптивного поведения) во время пандемии. Но в исследовании проявилась лишь тенденция, статистически незначимая. Полученные данные еще раз убеждают нас в том, что SARS-CoV-2 обладает определенным психотропным действием и, проникая в первый структурно-функциональный блок мозга (энергетический), может оказывать серьезное влияние на эмоциональную сферу. Даже крепкие, психологически устойчивые люди, способные преодолевать трудности в обычной жизни, в период заболевания НКИ демонстрировали дистресс – неадекватное, дезадаптивное, неконструктивное поведение. Эти данные весьма интересны и нуждаются в дальнейшем исследовании.

Полученные данные об отсутствии связи таких психологических показателей, как страх заболевания и резильентность (психологическая устойчивость к стрессу), с фактом заболевания COVID-19 позволяют выдвинуть предположение, что predispositional эмоциональный фон перед болезнью не влиял на вероятность заболеть. Однако пози-

тивный эмоциональный фон и отсутствие выраженной тревожности уменьшали вероятность развития перитравматического дистресса и, как следствие, психосоматических и психовегетативных осложнений.

Учитывая, что высокий уровень ферритина коррелирует с высокой степенью резильентности пациентов, можно предположить, что индивидуумы с высоким уровнем ферритина не нуждаются в психотерапевтической поддержке, если у них отсутствуют выраженные тревожные проявления и психовегетативные реакции. Однако это предположение требует уточнения на основе дальнейших наблюдений и исследований.

Заключение

В настоящем клинико-психологическом исследовании проведен анализ социодемографических, психологических и клинических показателей у пациентов с COVID-19, выявлены определенные закономерности и корреляционные связи. Мы полагаем, что психотропная терапия и психотерапевтическая поддержка на фоне продолжающейся пандемии COVID-19 необходима и обязательна отдельным группам пациентов и индивидуумов для предупреждения развития психосоматических и психовегетативных осложнений, возникновения и усугубления органической соматической патологии, способствуя лучшему восстановлению в постковидном периоде. Полученные нами данные о психотропном влиянии НКИ на психоэмоциональную сферу свидетельствуют о целесообразности назначения психотропных средств (анксиолитиков, антидепрессантов, в некоторых случаях – нейролептиков) пациентам с высокой врожденной резильентностью (стрессоустойчивостью) при наличии признаков перитравматического дистресса. Психотропная терапия безусловно показана пациентам с тревожно-депрессивными расстройствами, а также индивидуумам, имеющим большое количество стрессовых событий (тяжелая болезнь и смерть близких, выраженные жизненные трудности), независимо от тяжести протекания COVID-19. В большей степени в медикаментозной и психотерапевтической поддержке нуждаются женщины и лица пожилого возраста.

Список литературы

1. Магомед-Эминов М.Ш. Личность и экстремальная жизненная ситуация. Вестник Московского университета. Серия 14: Психология 1996;4:26-35.
2. Асмолов А.Г., Иванников В.А., Магомед-Эминов М.Ш., Гусейнов А.А., Донцов А.И., Братусь Б.С. Культурно-деятельностная психология в экстремальной ситуации: вызов пандемии. Материалы обсуждения. Человек 2020;31(4):7-40.
3. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. The Lancet. Psychiatry 2020 Jul;7(7):611-27.
4. Соколова Л.П., Магомед-Эминов М.Ш., Шмырев В.И., Вечорко В.И., Карачева Е.А., Аверков О.В., Пасько В.Г., Черняев С.А., Носко И.В. Тревожные расстройства при COVID-19: биохимические и клинические корреляции. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2020;4:25-9.
5. Jalloh MF, Li W, Bunnell RE, Ethier KA, O'Leary A, Hageman KM, Senghe P, Jalloh MB, Morgan O, Hersey S, Marston BJ, Dafee F, Redd JT. Impact of ebola experiences and risk perceptions on mental health in Sierra Leone, July 2015. BMJ Globe Health 2018 Mar;3(2):e000471.
6. Smith BW, Dalen J, Wiggins K, Tooley E, Christopher P, Bernard J. The brief Resilience scale: assessing the ability to bounce back. International Journal of Behavioral Medicine 2008;15(3):194-200.
7. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The fear of COVID-19 scale: development and initial validation. International Journal of Mental Health and Addiction 2020 Mar;1-9. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8. Online ahead of print.
8. Магомед-Эминов М.Ш., Карачева Е.А., Квасова О.Г., Магомед-Эминова О.И., Савина О.О. Психометрические характеристики русскоязычной версии Шкалы страха COVID-19. International Journal of Medicine and Psychology 2021;4(6):7-18.
9. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. General Psychiatry 2020 Mar;33(2):e100213.
10. Minihan E, Gavin B, Kelly B, McNicholas F. COVID-19, mental health and psychological first aid. Irish Journal of Psychological Medicine 2020 Dec;37(4):259-63.
11. Магомед-Эминов М.Ш., Карачева Е.А., Квасова О.Г., Магомед-Эминова О.И., Савина О.О. Адаптация опросника Индекс перитравматического дистресса: психометрические характеристики русскоязычной версии. International Journal of Medicine and Psychology 2021;4(6):45-51.
12. Магомед-Эминов М.Ш. Феномен экстремальности. М.: ПАРФ; 2008. 218 с.
13. Bo HX, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, Wu X, Xiang YT. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. Psychological Medicine 2021 Apr;51(6):1052-3.

Clinical Assessment and Psychological Analysis of Patients with COVID-19. Indications for Psychotropic Therapy and Psychotherapeutic Correction

L.P. Sokolova, A.I. Fedin, M.Sh. Magomed-Eminov, V.I. Vechorko, A.V. Nagovitsin, V.G. Pasko, S.A. Chernyaev, E.A. Karacheva, and E.I. Frolova

The paper highlights the results of the analysis of socio-demographic, psychological and clinical indicators in patients with novel coronavirus infection (COVID-19), as well as their relationship with clinical features of the COVID-19 course, carried out by the authors. The performed analysis was aimed at prevention and correction of psychosomatic and psychoautonomic complications, improving the quality of therapy and rehabilitation and recovery outcome. Psychological features of response to a pandemic, relationship of clinical and psychological indicators in patients diagnosed with COVID-19, specificity of psychological and clinical manifestations depending on the socio-demographic characteristics of patients have been studied. Indications for treatment with psychotropic drugs and psychotherapeutic correction of emotional, affective and personality disorders in COVID-19 are presented.

Key words: COVID-19, post-COVID-19 syndrome, emotional, affective and personality disorders, psychoautonomic syndrome, psychological testing, psychotropic therapy, psychotherapy, prevention.

Возможности реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями новой коронавирусной инфекции. Роль нейротрофической терапии в реабилитационном процессе. Резолюция Форума экспертов*

О.С. Левин, Д.Р. Хасанова, В.В. Машин, Ю.В. Каракулова, О.В. Курушина, Е.Ю. Антохин, Т.В. Решетова, М.В. Нестерова, М.Р. Бекузарова, Н.А. Корягина, С.М. Карпов, И.В. Черникова

Пандемия новой коронавирусной инфекции явилась вызовом для медицинского сообщества. У каждого 3-го пациента с COVID-19 были обнаружены неврологические симптомы, а среди умерших у каждого 5-го отмечалась гипоксическая энцефалопатия. Накопленный за время пандемии опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволил установить, что психоневрологические нарушения у больных не ограничиваются астенией, тревогой, депрессией и когнитивными нарушениями, в процесс также вовлекается вегетативная нервная система. На состоявшемся в Москве 10 апреля 2021 г. Форуме региональных экспертов – неврологов и психиатров, обсуждалась разработка подходов к реабилитации пациентов и профилактике психоневрологических последствий COVID-19 на основании накопленного практического опыта и с учетом научной информации об этом заболевании, которая имела на момент проведения совещания. Констатируется необходимость разработки и осуществления специальной программы диспансеризации больных, перенесших COVID-19, которая включала бы в себя клинический осмотр с подробной оценкой неврологического статуса, в том числе с исследованием моторных функций, обоняния, когнитивных функций, с целью раннего выявления возможного нейродегенеративного процесса. Применение препаратов с предполагаемым нейротрофическим действием (Церебролизин) при условии раннего выявления нейродегенеративного процесса может способствовать замедлению его развития. В ходе совещания было указано на необходимость продолжить дальнейшие консультации по обозначенной теме.

Ключевые слова: COVID-19, астения, депрессия, нейродегенерация, медицинская реабилитация, профилактика, нейротрофические препараты, Церебролизин.

COVID-19 – это тяжелое заболевание вирусной этиологии, которое характеризуется вовлечением и повреждением различных тканей и органов, в том числе нервной системы. Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может приводить к поражению головного мозга. У каждого 3-го пациента с COVID-19 были обнаружены неврологические симптомы, а среди умерших у каждого 5-го отмечалась гипоксическая энцефалопатия [1].

Условно можно выделить 2 пути развития неврологических нарушений при COVID-19: 1) непосредственное поражение вирусом SARS-CoV-2 центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы; 2) изменение

течения неврологических заболеваний на фоне инфекции, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, особенно при развитии пневмонии и тяжелого острого респираторного синдрома [2].

Кроме того, нельзя обойти вниманием развитие аффективно-тревожных расстройств в популяции вследствие общей реакции на стресс в связи с COVID-ситуацией, карантином, экономическим кризисом.

По имеющимся наблюдениям, у 36,4% пациентов с установленным диагнозом COVID-19 отмечались следующие неврологические нарушения:

- симптомы поражения ЦНС (головокружение, головная боль, помутнение сознания, атаксия, судороги, нарушение дыхания);
- острые цереброваскулярные заболевания;
- острые некротизирующие (геморрагические) энцефалопатии;

* 10 апреля 2021 г. в Москве состоялся Форум региональных экспертов по вопросам реабилитации пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями новой коронавирусной инфекции. Здесь приводятся основные положения, вынесенные на обсуждение, и выводы, к которым пришли его участники.

- симптомы поражения периферической нервной системы (изменение вкуса, снижение обоняния, снижение остроты зрения, невропатическая боль), миофасциальный синдром (мышечно-скелетные боли, мышечная слабость) [3].

Даже у лиц без первоначального поражения нервной системы с установленным диагнозом COVID-19 в последующем отмечалось повреждение головного мозга вследствие:

- повышенного тромбообразования, в том числе приводящего к возникновению тромбозов мозговых артерий;
- легочного фиброза, гипоксии, ишемии мозга [4].

Углубленное изучение механизмов повреждения нервной системы вирусом SARS-CoV-2 привело к открытию еще одного невропатологического аспекта: группа ученых из Institute of Human Genetics (Институт генетики человека) (University Hospital Düsseldorf (Университетская клиника Дюссельдорфа), Германия) доказала, что новая коронави

русная инфекция SARS-CoV-2 запускает патологические процессы, сходные с ранними таупатиями и гибелью нейронов. Обнаружение раннего фосфорилирования тау-белка в SARS-CoV-2-положительных нейронах коррелирует с каскадом патологических эффектов, которые в конечном счете могут инициировать развитие нейродегенеративных заболеваний [5].

Кроме того, процесс нейровоспаления и цитокиновый шторм являются предикторами развития нейродегенеративных процессов [6]. Избыточная продукция медиаторов воспаления приводит к повреждению или разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изменению перфузии мозга, активации микроглии и астроцитов, дисбалансу нейротрансмиттеров и нейропластическим изменениям. Фактор повреждения ГЭБ представляется крайне важным в отношении нейропсихиатрических последствий COVID-19, поскольку повышенная проницаемость ГЭБ в эксперименте ассоциировалась с некоторыми тяжелыми психически-

Олег Семенович Левин – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ, член исполнительного комитета Европейской секции Movement Disorders Society, член правления Всероссийского общества неврологов, член президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, Москва.

Дина Рустемовна Хасанова – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" МЗ РФ, гл. внештатный ангионевролог МЗ Республики Татарстан, рук. Республиканского головного сосудистого центра, член правления Всероссийского общества неврологов, член правления Европейского общества реабилитологов, член президиума Общества доказательной неврологии, Казань.

Виктор Владимирович Машин – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО "Ульяновский государственный университет" МЗ РФ, председатель областного отделения Всероссийского общества неврологов, Ульяновск.

Юлия Владимировна Каракулова – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера" МЗ РФ, председатель правления ПКО "Профессиональное медицинское сообщество Пермского края", член совета Союза медицинского сообщества "Национальная медицинская палата", член президиума Всероссийского общества неврологов, член правления Ассоциации неврологов Пермского края, Пермь.

Ольга Викторовна Курушина – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный медицинский университет" МЗ РФ, гл. внештатный невролог Южного федерального округа, член президиума Общества доказательной неврологии, Волгоград.

Евгений Юрьевич Антохин – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической психологии и психотерапии ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" МЗ РФ, гл. внештатный детский специалист-психотерапевт МЗ Оренбургской области, Оренбург.

Татьяна Владимировна Решетова – докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Марина Валентиновна Нестерова – докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" МЗ РФ, зав. лабораторией мозгового кровообращения ГАУЗ СО "Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн", президент Свердловского регионального общественного фонда медицинской, социальной и правовой помощи "Здоровье поколений", член Нью-Йоркской академии наук, член Европейского общества хронобиологов, Екатеринбург.

Мадина Рамазановна Бекузарова – докт. мед. наук, профессор кафедры психиатрии с неврологией, нейрохирургией и медицинской реабилитацией ФГБОУ ВО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" МЗ РФ, член Европейского неврологического общества, член Европейского общества нейросонологов, Владикавказ.

Наталья Александровна Корягина – докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера" МЗ РФ, председатель регионального отделения Российского научного медицинского общества терапевтов, председатель регионального отделения Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, гл. внештатный терапевт МЗ Пермского края, член профильной комиссии по терапии МЗ РФ, Пермь.

Сергей Михайлович Карпов – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" МЗ РФ, член правления Всероссийского общества неврологов, член правления Российского межрегионального общества по изучению боли, Ставрополь.

Ирина Владимировна Черникова – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" МЗ РФ.

Контактная информация: Машин Виктор Владимирович, victor_mashin@mail.ru

ми расстройствами, такими как расстройства шизофренического спектра, большая депрессия и биполярное расстройство [7].

Гематоэнцефалический путь нейротрофической факторной поддержки осуществляется через поврежденный эндотелий церебральных сосудов и посредством миграции лейкоцитов через ГЭБ. Несмотря на то что при аутопсии пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19 вирусная РНК не всегда обнаруживалась в мозговой ткани и ликворе, нейротропность SARS-CoV-2 находит всё больше подтверждений [8].

Таким образом, инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, может служить триггером нейродегенеративного процесса у лиц, имеющих предрасположенность. Особенно высокий риск отмечается у людей пожилого возраста, преимущественно у мужчин, с сопутствующими кардиоваскулярными и метаболическими расстройствами (в том числе с атеросклерозом, гипертонической болезнью, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе). Эти факторы повышают риск тяжелого течения COVID-19, а также могут способствовать развитию в последующем нейродегенеративного заболевания или отставленного (позднего) постковидного синдрома.

В пользу вероятности развития или усиления нейродегенеративного процесса на фоне инфекции COVID-19 могут свидетельствовать:

- 1) совпадение тех зон головного мозга, которые наиболее подвержены воздействию вируса SARS-CoV-2, с зонами, вовлекаемыми в нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера;
- 2) совпадение путей проникновения вируса SARS-CoV-2 в головной мозг через обонятельный нерв, а из кишечника через блуждающий нерв с входными воротами неизвестного патогенного фактора при болезни Паркинсона [9];
- 3) совпадение первых симптомов COVID-19 с симптомами при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера (аносмия);
- 4) наличие случаев декомпенсации нейродегенеративных заболеваний, прежде всего болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви, на фоне острого периода COVID-19 или сразу же после него;
- 5) режим вынужденной социальной изоляции, повышенная тревожность, хронический стресс на фоне пандемии могут быть дополнительными факторами, способствующими нейродегенерации, а также вызывать декомпенсацию уже имеющегося хронического прогрессирующего заболевания. Кроме того, к ухудшению состояния здоровья пациентов с хроническими заболеваниями может приводить временное отсутствие плановой медицинской помощи.

Особенности и сходство в развитии нынешней пандемии и пандемии 100-летней давности, вызванной ис-

панским штаммом вируса гриппа ("испанкой"), дают почву для размышлений и проведения параллелей. Как и пандемия COVID-19, первые случаи "испанки" были зарегистрированы в Китае, большинство больных умерли в США, в Россию вирус попал через Европу. В целом пандемия "испанки" продолжалась 3 года и привела к гибели не менее 50 млн. человек. Одновременно с пандемией "испанки" развивалась другая эпидемия – летаргического энцефалита, возбудитель которого так и не был найден, несмотря на то что сохранились образцы тканей погибших людей, которые исследовались современными методами. Последствиями летаргического энцефалита были случаи поражения черной субстанции и постэнцефалитического паркинсонизма. Постэнцефалитический паркинсонизм мог развиваться через несколько месяцев или лет после перенесенной "испанки" и летаргического энцефалита.

Спектр неврологических нарушений, возникающих при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, является крайне широким и многообразным, что обусловлено множественными механизмами повреждения систем и органов при этой инфекции. В настоящее время обсуждается целый ряд патогенетических вариантов для объяснения возможного вовлечения SARS-CoV-2 в нервную систему, включая прямую инвазию вируса через нарушенный ГЭБ посредством высвобождения цитокинов и ретро- или антероградного нейронального транспорта через динеины и кинезины. Кроме того, возможные повреждения нервов могут быть опосредованы иммунной системой, гипоксией, вызванной пневмонией, и/или присоединением к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2-го типа. Но необходимо учитывать и иные механизмы развития поражения нервной системы, такие, в частности, как иммунное и аутоиммунное поражение ЦНС. Имуноопосредованное повреждение происходит в основном из-за цитокинового шторма с повышенным уровнем воспалительных цитокинов и активацией Т-лимфоцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Дальнейшее высвобождение интерлейкина-6 вызывает избыточное жидкостное пропитывание из сосудов, активацию каскада комплемента и коагуляции, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и повреждение органов-мишеней, в том числе головного и спинного мозга.

Именно эти механизмы приводят к изменению функций ЦНС и к развитию психопатологических и психосоматических симптомов, которые в значительной степени ухудшают качество жизни пациентов и ставят сложные терапевтические задачи перед врачами разных специальностей (неврологами, психиатрами, психотерапевтами, терапевтами, кардиологами, ревматологами). В подобных условиях и с таким полиморфизмом клинических проявлений необходимо придерживаться единой стратегии и типовых общих рекомендаций ведения пациентов в постковидном периоде. Наличие в терапевтическом арсенале средств, влияющих на все звенья патологического процесса (апоптоз, ней-

ровоспаление, цитокиновый шторм, нейродегенерация), будет являться большим преимуществом в комплексной терапии COVID-19. Церебролизин, препарат с нейротрофической активностью, дает широкие терапевтические возможности для ведения пациентов с неврологическими проявлениями и последствиями COVID-19.

Общие принципы организации медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией

В настоящее время в мире сложилась ситуация, при которой достоверной профессиональной информации о возможностях оказания помощи пациентам, перенесшим COVID-19, в процессе медицинской реабилитации недостаточно вследствие новизны заболевания, характеризующегося широким клиническим полиморфизмом. Мероприятия по медицинской реабилитации рекомендуется осуществлять в медицинских организациях с учетом особенностей оказания помощи пациентам с коронавирусной инфекцией на 3 этапах в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации и Письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/и/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 17033/26-2/и от 12 декабря 2019 г. "О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования".

Клинические особенности пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Психоневрологические проявления

Весной 2021 г. изменился спектр пациентов на приеме. В начале пандемии помимо непосредственного повода к визиту у пациентов отмечались тревога, паника, теперь наступила следующая стадия, астения, и появились депрессия, истощение. Как говорят врачи, "больные стали тише" – это сигнал об истощении пула катехоламинов. Если в 2020 г. к тяжелой астении относились как к симптому, который должен пройти вместе с инфекцией, то в 2021 г. уже начали проводить психофармакотерапию постковидной астении. Алгоритмы терапии еще не разработаны, специалисты ориентируются на собственный опыт, а также на опыт коллег, которые, вылечив достаточное количество пациентов, делятся положительными результатами.

Если обратиться к опыту западных коллег, то по существующему Стэнфордскому консенсусу-2020 (Stanford Hall consensus) по реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19 (Великобритания) все пациенты-реконвалесценты после COVID-19 должны быть обследованы на наличие любых неврологических симптомов. Рекомендуется проведение скрининга на когнитивные нарушения.

Протокол консенсуса управления постковидным синдромом (Management Protocol for Long Haul COVID-19 Syndrome), основанный на коллективном опыте экспертов, описывает его клиническую картину, подчеркивая, что у

80% пациентов он может отмечаться спустя месяцы после перенесенной инфекции. Таким образом, в мировом медицинском сообществе обсуждается и уже проводится постковидная реабилитация – физическая и когнитивная, с применением нейропротективных препаратов, так как сейчас уже очевидно, что это особая астения, с которой сложно справиться лишь путем соблюдения режима труда и отдыха, психогигиенических мер, проведения психотерапии и лечебной физкультуры.

По последним представлениям, развитие COVID-19 во временном аспекте выглядит следующим образом:

- 1) прямое инфицирование с репликацией вируса в нейронах и других клетках;
- 2) нарушения эндотелия сосудов и свертываемости крови (тромбозы, васкулиты);
- 3) острые гипериммунные реакции, цитокиновый шторм;
- 4) персистенция вируса, возможно сходная с таковой вируса герпеса;
- 5) последствия процессов острого периода, поражающих внутренние органы: фиброза легких, миокардита, гепатита, нефрита и др.;
- 6) митохондриальная дисфункция, влекущая за собой нарушение синтеза аденозинтрифосфата;
- 7) длительное вялотекущее воспаление с последующим развитием хронического процесса.

Развитие астении влечет за собой нарушение когнитивных функций, выражающееся в быстрой истощаемости при умственном усилии, затруднениях в обработке информации, ухудшении памяти, нарушении концентрации внимания, снижении воли. Патоморфоз хронического стресса во времени – тревога, астения, депрессия. Однако антидепрессанты и анксиолитики не влияют на восстановление нервной ткани, более того, многие из них (такие как трициклические антидепрессанты, бензодиазепины), напротив, усугубляют апоптоз, что еще более ухудшает когнитивный статус. В поврежденном нейроне нарушается синтез нейромедиаторов, поэтому назначение только антидепрессантов, как показывает практика, часто малоэффективно. Именно поэтому для аугментации лечения депрессии необходимы препараты с нейротрофическим действием. Назначение Церебролизина в стартовой дозе 10 мл внутривенно курсом 10 инъекций с 1-го дня совместно или до назначения антидепрессанта позволяет лечить астению и депрессию, используя обычные средние дозы антидепрессанта.

По данным многих исследований, у значительного числа пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) после острой фазы заболевания наблюдаются психопатологические расстройства, среди наиболее частых – описанная выше астения, депрессия, тревога, посттравматические симптомы и когнитивные нарушения, особенно в старшем возрасте [10].

Кроме патоморфологических процессов, вызванных повреждающим действием вируса, к астении и психоневрологическим проявлениям приводит так называемая "инфодемия". Инфодемия – это получение противоречивой информации преимущественно из информационных источников, таких как интернет (социальные сети) и телевидение. Постковидная психопатологическая симптоматика имеет выраженную соматизацию с акцентом на астенических симптомах, субъективно тягостными инсомническими расстройствами, навязчивыми мыслями и страхами депрессивного содержания. Отмечается относительная сохранность критической оценки своего психического состояния, многими пациентами декларируется готовность к терапии, но при этом у них присутствует высокая настороженность к приему психотропных препаратов (прогностически низкая комплаентность). Для того чтобы повысить приверженность пациентов к психотропной терапии, многие специалисты начали использовать препараты с нейротрофической активностью (например, Церебролизин), которые устраняют астению, тревогу, когнитивные нарушения и в целом улучшают состояние пациентов.

Таким образом, в клинических проявлениях постковидного синдрома в рамках психопатологии определяется тревожно-астеническая депрессия, развитие которой обусловлено соматизацией адаптационных механизмов в результате сочетания психогенных и, по-видимому, непосредственно нейротропных (органических) путей патогенеза, что требует дальнейшего изучения этой проблемы в больших когортах пациентов разного возраста, а также комплексного подхода к терапии с применением психофармакологических методов лечебных интервенций, в частности антидепрессантной и нейротрофической терапии.

Накопленный за 1,5 года опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет с уверенностью утверждать, что психопатологические нарушения у таких больных не ограничиваются астенией, тревогой, депрессией, когнитивными расстройствами. В процесс также вовлекается вегетативная нервная система, со стороны которой чаще всего возникают нарушения сердечного ритма. Наджелудочковая экстрасистолия – довольно распространенное состояние у пациентов после перенесенного COVID-19. Опыт терапевтов и кардиологов по ведению подобных пациентов с дебютом нарушений сердечного ритма на фоне инфекции SARS-CoV-2, повышением артериального давления (АД) свидетельствует о том, что сочетание базовой терапии (ингибиторы АПФ с диуретиками) с Церебролизин, препаратом нейротрофического и нейропротективного действия, применяемым в дозе 10 мл/сут в течение 20 дней, обеспечивает значимое сокращение количества наджелудочковых экстрасистол (до терапии – до 2000 в сутки, после терапии – 13 в сутки) без дополнительного применения антиаритмической терапии, а также уменьшение лабильности АД со стабилизацией профиля АД, что

приводит к значительному улучшению качества жизни пациента и повышению приверженности к антигипертензивной терапии.

Заключение

Принимая во внимание вышеизложенные наблюдения и возможные серьезные последствия перенесенной инфекции COVID-19 по аналогии с предыдущими эпидемиями, с целью реабилитации, а также для проведения мониторинга и профилактики возможных последствий заболевания необходима незамедлительная разработка и практическое осуществление специальной программы диспансеризации больных, перенесших COVID-19, которая включала бы клинический осмотр с подробной оценкой моторных функций, обоняния, когнитивных функций с целью раннего выявления возможного нейродегенеративного процесса и проведения соответствующей терапии. Применение препаратов с предполагаемым нейротрофическим действием при условии раннего выявления нейродегенеративного процесса может способствовать замедлению его развития. Однако данное положение нуждается в проведении специального исследования.

Основные выводы по целесообразности назначения нейротрофической терапии (препарат Церебролизин) единогласно приняты участниками Форума региональных экспертов.

1. Церебролизин уменьшает нейровоспаление, подавляет цитокиновый шторм [11].
2. Церебролизин уменьшает проницаемость ГЭБ для чужеродных агентов [12].
3. Церебролизин улучшает кислородтранспортную функцию крови [13].
4. Церебролизин оказывает нейропротективное действие, защищает клетки мозга от повреждения путем подавления эксайтотоксичности и снижения апоптоза [14].
5. Церебролизин обеспечивает нейровосстановление за счет активации нейрогенеза, нейропластичности. Препарат способствует восстановлению пациентов с неврологическими нарушениями любого генеза [15].
6. Церебролизин обеспечивает снижение продукции патологических белков и уменьшение степени выраженности отложений амилоида, стимулирует нейрогенез в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа в экспериментальной модели болезни Альцгеймера [16].

Форум региональных экспертов проводился при поддержке компании ООО "Эвер Нейро Фарма".

Список литературы

1. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020 Mar;368: m1091.
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы:

- механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(6):7-16.
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology* 2020 Jun;77(6):683-90.
 4. Klok FA, Kruip M, van der Meer N, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020 Jun;191:145-7.
 5. Ramani A, Müller L, Ostermann PN, Gabriel E, Abida-Islam P, Müller-Schiffmann A, Mariappan A, Goureau O, Gruell H, Walker A, André M, Hauka S, Houwaart T, Dillthey A, Wohlgenuth K, Omran H, Klein F, Wiczorek D, Adams O, Timm J, Korth C, Schaaf H, Gopalakrishnan J. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *The EMBO Journal*. 2020 Oct;39(20):e106230.
 6. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration* 2020 Nov;9(1):42.
 7. Furtup J, Margolinsky R, Benros ME, Moos T, Routh L, Rungby J, Krogh J. Blood-brain barrier pathology in patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis of biomarkers in case-control studies. *Brain, Behavior & Immunity – Health* 2020 Jun;30(6):100-2.
 8. Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Никитюк Д.Б., Ключкова С.В., Кварацхелия А.Г. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19. Журнал анатомии и гистопатологии 2020;9(3):72-85.
 9. Rethinavel HS, Ravichandran S, Radhakrishnan RK, Kandasamy M. COVID-19 and Parkinson's disease: defects in neurogenesis as the potential cause of olfactory system impairments and anosmia. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2021 Sep;115:101965.
 10. Freni F, Meduri A, Gazia F, Nicastro V, Galletti C, Aragona P, Galletti C, Galletti B, Galletti F. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): a possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *American Journal of Otolaryngology* 2020 Sep-Oct;41(5):102612.
 11. Alvarez XA, Lombardi VR, Fernández-Novoa L, García M, Sampedro C, Cagiao A, Cacabelos R, Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation *in vivo* and *in vitro*: a potential mechanism of neuroprotection. *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 2000;59:281-92.
 12. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, Zhang ZG, Doppler E, Mahmood A, Xiong Y. Improvement in functional recovery with administration of cerebrolysin after experimental closed head injury. *Journal of Neurosurgery* 2013 Jun;118(6):1343-55.
 13. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Хайлов Н.А., Огурцов Д.П., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б., Пономарева Е.В., Кольхалов И.В., Гаврилова С.И., Дидковский Н.А. Влияние терапии церебролизином на нейропсихологический статус, показатели кислородтранспортной функции крови и системное воспаление при мягком когнитивном снижении амнестического типа. *Поликлиника* 2017;4:48-52.
 14. Hutter-Paier B, Grygar E, Windisch M. Death of cultured telencephalon neurons induced by glutamate is reduced by the peptide derivative Cerebrolysin®. *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 1996;47:267-73.
 15. Zhang L, Chopp M, Meier DH, Winter S, Wang L, Szalad A, Lu M, Wei M, Cui Y, Zhang ZG. Sonic hedgehog signaling pathway mediates cerebrolysin-improved neurological function after stroke. *Stroke* 2013 Jul;44(7):1965-72.
 16. Rockenstein E, Mante M, Adame A, Crews L, Moessler H, Masliah E. Effects of cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2007 Mar;113(3):265-75.

Opportunities in Rehabilitation of Patients with Neurological Manifestations and Consequences of the Novel Coronavirus Infection. Role of Neurotrophic Therapy in the Rehabilitation Process. Resolution of the Forum of Experts

O.S. Levin, D.R. Khasanova, V.V. Mashin, Yu.V. Karakulova, O.V. Kurushina, E.Yu. Antokhin, T.V. Reshetova, M.V. Nesterova, M.R. Bekuzarova, N.A. Koryagina, S.M. Karpov, and I.V. Chernikova

The novel coronavirus infection pandemic has presented a challenge to the medical community. Every third patient with COVID-19 has exhibited neurological symptoms, and among the deceased, every fifth patient has had hypoxic encephalopathy. The experience of managing patients with the novel coronavirus infection gained during the pandemic made it possible to establish that neuropsychiatric disorders observed in patients are not limited to asthenia, anxiety, depression and cognitive impairment, with autonomic nervous system also being involved in the process. The development of approaches to rehabilitation and prevention of neuropsychiatric consequences of COVID-19 was discussed at the Forum of Regional Experts – Neurologists and Psychiatrists, held in Moscow on April 10th, 2021. The discussion was based on the accumulated practical experience and scientific data on the disease available at the time of the meeting. The need for the development and implementation of a special program of clinical examination of patients with previous COVID-19 was stated. This program should include clinical examination with detailed neurological assessment, including motor functions, sense of smell, and cognitive functions, in order to identify a possible neurodegenerative process in due course. Use of drug agents with presumed neurotrophic effects (Cerebrolysin), provided that the neurodegenerative process is identified early, may slow down its development. During the meeting, the need to continue further consultations on the outlined topic was indicated.

Key words: COVID-19, asthenia, depression, neurodegeneration, medical rehabilitation, prevention, neurotrophic drugs, Cerebrolysin.

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.



нейротрофическая активность
нейропротекция
метаболическая регуляция
функциональная нейромодуляция

- Содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, проникающие через ГЭБ
- Оказывает положительное влияние при нарушениях когнитивных функций
- Предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии
- Улучшает внутриклеточный синтез белка в стареющем головном мозге

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 **Раствор для инъекций. СОСТАВ:** 1 мл раствора содержит действующее вещество: Церебролизин®, концентрат (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи) 215,2 мг; вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода для инъекций. **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эпилептической депрессии, резистентной к антидепрессантам. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость препарата. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических заболеваниях и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпускают по рецепту. **НАИМЕНОВАНИЕ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Обербургхау 3, 4866 Унтерхаузен, Ахтерсхаг, Австрия.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

За дополнительной информацией, с претензией на качество или сообщением о нежелательной реакции на препарат, пожалуйста, обращайтесь в офис компании ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»: тел.: +7 (495) 933-87-02; e-mail: drug-safety.ru@everpharma.com.

1. В 2021 году препарат Церебролизин® признан победителем специальной номинации организатора XXV Всероссийского конкурса «Плечевой удачи» и назван «Препаратом выбора для индивидуальной терапии постинсультного синдрома и как средство для метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности».

2. В 2021 году на всероссийской премии «ЗЕЛЕНЫЙ КРЕСТ» препарат Церебролизин® признан победителем категории «Бренд года» в номинации «Проведение комплексного международного признанного инновационного решения с высоким уровнем доказательности и безопасностью в качестве решения для улучшения качества и концентрации внимания».



QUALITY FROM AUSTRIA
TRUSTED PARTNER FOR OVER
2 MILLION PATIENTS



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА®
ЛЮДИ ТЕРАПИИ
ПОСЛЕДСТВИЙНОГО СИНДРОМА



БРЕНД ГОДА®
МЕЖДУНАРОДНО ПРИЗНАНОЕ
НЕЙРОПЕПТИДНОЕ РЕШЕНИЕ

EVER
PHARMA

ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
197061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933-87-02
E-mail: info.ru@everpharma.com
<http://cerebrolysin.ru>

Информация предназначена для ознакомления с препаратом. ЦЕРЕ-005/2021/06-094
Всехтакс

Междисциплинарный консенсус по локальному применению глюкокортикостероидов в реальной клинической практике

*И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Е.А. Трофимов,
М.С. Шостак, А.А. Бальберт, М.С. Паршин*

Локальная инъекционная терапия с применением глюкокортикостероидов является одним из наиболее востребованных методов лечения болевых синдромов воспалительного генеза. Эффективность и безопасность манипуляций подобного рода определяются рядом факторов, к которым относятся корректная оценка показаний и противопоказаний, правильный выбор препарата, его дозировки и техники проведения инъекций. В настоящем консенсусе подробно рассмотрены основные практические вопросы использования пролонгированных форм глюкокортикостероидов в интервенционной терапии неврологических, ревматологических и ортопедических заболеваний, представлены принципиальные техники проведения инъекций, определены дозировки и кратность эффективного и безопасного применения препаратов данной группы.

Ключевые слова: болевые синдромы, локальная инъекционная терапия, глюкокортикостероиды, Дипроспан.

Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) занимает важное место в лечении воспалительных и невоспалительных артропатий, патологии околосуставных тканей, компрессионно-ишемических невропатий и ряда других заболева-

ний периферической нервной системы. В настоящее время основной группой лекарственных средств, используемых для ЛИТ, являются глюкокортикостероиды пролонгированного действия (ГКПД). Несмотря на тот факт, что впервые местное введение ГКПД с противовоспалительной целью было осуществлено еще в 1950 г. (Y.W. Thorn, США), до сих пор отсутствуют четкие рекомендации относительно показаний, дозировки и кратности введения лекарственных средств этой группы при тех или иных вариантах ЛИТ, что крайне удивительно, поскольку эффективность этого способа лечения болевых синдромов весьма высока. Так, в 1961 г. J.L. Hollander, проанализировав результаты более 100 тыс. внутрисуставных и околосуставных введений ГКПД, выполненных у 4 тыс. больных, подтвердил противовоспалительный и анальгетический эффект ЛИТ и безопасность повторных инъекций препаратов данной группы [1]. В дальнейших работах по изучению эффективности ГКПД было отмечено, что при ревматоидном артрите клиническая эффективность внутрисуставного введения ГКПД ассоциируется с уменьшением признаков воспаления по данным магнитно-резонансной томографии [2]. Кроме того, внутрисуставное введение ГКПД способствует замедлению костной деструкции по данным рентгенографии у больных с ранним ревматоидным артритом в отличие от перорального приема таблетированных глюкокортикостероидов [3, 4]. Что касается неврологической патологии, то эффективность использования ГКПД доказана при вертеброгенном болевом синдроме, в том числе у пациентов со стенозом позвоночного канала, при ряде компрессионно-

Игорь Николаевич Самарцев – докт. мед. наук, доцент кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург.

Сергей Анатольевич Живолупов – докт. мед. наук, профессор кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург.

Евгений Александрович Трофимов – докт. мед. наук, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, зам. директора по лечебно-диагностической и учебной работе НИИ ревматологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Михаил Степанович Шостак – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, зав. отделением ревматологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Александр Анатольевич Бальберт – канд. мед. наук, доцент кафедры адаптивной реабилитации Екатеринбургского института физической культуры – филиала ФГБОУ ВО "Уральский государственный университет физической культуры".

Михаил Сергеевич Паршин – канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед травматологического отделения ГБУЗ "Городская больница № 26", Санкт-Петербург.

Контактная информация: Самарцев Игорь Николаевич, alpinaigor@mail.ru

ишемических невропатий (например, срединного нерва на уровне карпального канала, синдроме ложа Гюйона) [5–7]. Важное место занимают ГКПД в терапии ортопедической патологии. В обзоре 2016 г. было показано, что для лечения болевого синдрома в области плеча эффективность применения ЛИТ с ГКПД превосходит плацебо, физиотерапию и лечение пероральными нестероидными противовоспалительными препаратами при хорошем профиле переносимости и безопасности [8].

Механизм действия ГКПД связывают с подавлением процессов, лежащих в основе воспаления: угнетением экспрессии антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости, клеточных молекул адгезии (ICAM-1, ELAM-1, E-селектин), ядерного фактора κB и циклооксигеназы-2, провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6), рецепторов эндотелина. Также ГКПД способны стабилизировать сосудистую проницаемость, ингибировать функции нейтрофилов (образование супероксидных радикалов O_2^- , хемотаксис, адгезию, апоптоз, фагоцитоз), предотвращать их миграцию в зону воспаления, увеличивать экспрессию Fc-рецепторов на мембране фагоцитов, снижать синтез ИЛ-2 и интерферона- γ , подавлять функции Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток [9, 10].

Следует особо отметить, что системное применение ГКПД и их использование в составе ЛИТ имеют абсолютно различные профили эффективности и безопасности. Так, целесообразность системного назначения глюкокортикостероидов не доказана при многих нозологиях, манифестирующих болевым синдромом, например в лечении синдрома карпального канала [11–13]. Кроме того, использование, например, дексаметазона в ортопедической практике, в том числе в составе ЛИТ, повышает в долгосрочной перспективе риск рецидива повреждения сухожилий и даже их разрыва у больных всех возрастных групп за счет подавления синтеза протеогликанов теноцитами, угнетения образования коллагена 1-го типа, а также усиления кальцификации сухожильных волокон [14, 15]. Системное и локальное применение глюкокортикостероидов с коротким периодом полувыведения (дексаметазона и преднизолона) в большинстве случаев обеспечивает лишь кратковременное клиническое улучшение, и требуются частые повторные курсы терапии, что значительно повышает риск развития побочных эффектов лечения, особенно у пациентов с коморбидностями.

Одним из наиболее часто применяемых для ЛИТ ГКПД является Дипроспан, обладающий высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности [16]. В состав Дипроспана входят бетаметазона натрия фосфат (2 мг) и бетаметазона дипропионат (5 мг). Первый компонент представляет собой быстрорастворимую соль, обеспечивающую немедленный эффект (через 20–40 мин после введения), в то время как бетаметазона дипропионат

необходим для обеспечения пролонгированного противовоспалительного действия в течение 4 нед и более. В отличие от других ГКПД (например, триамцинолона) кристаллы Дипроспана имеют крайне малые размеры (5,3 мкм), что позволяет использовать препарат интра- и периартикулярно, не вызывая кристаллического синовита или местнодистрофических реакций в виде очагов депигментации, атрофии кожи и мышц, липодистрофии [17]. При этом Дипроспан обладает наиболее мощным противовоспалительным действием по сравнению с другими ГКПД, а также характеризуется стойким и предсказуемым эффектом.

Несмотря на тот факт, что ГКПД, главным образом, применяются для локального введения в очаг воспаления, в определенных случаях (например, невозможность использования ЛИТ по причине невладения врачом техникой данных манипуляций, отказ пациента и пр.) возможно глубокое внутримышечное введение Дипроспана в ягодичную область с целью достижения системного противовоспалительного действия. Введение ГКПД можно осуществлять с частотой 1 раз в 2 нед, не более 2 инъекций. Показаниями к такому способу использования ГКПД являются вертеброгенные болевые синдромы, артриты и пр.

Тем не менее при наличии возможности выбора между локальной инъекцией ГКПД непосредственно в локус воспаления и внутримышечным введением препаратов, безусловно, решение должно приниматься в пользу первого варианта.

Ниже представлены основные сведения по технике ЛИТ с применением ГКПД при ряде неврологических, ревматологических и ортопедических заболеваний.

Частные вопросы применения ЛИТ с ГКПД в неврологии

Несмотря на то что реалии современной медицины требуют от специалистов стремления к выполнению ЛИТ с применением навигационного оборудования, профессионал-алголог должен владеть навыками выполнения инъекций ГКПД в том числе и по анатомическим ориентирам, тем более что при надлежащем умении и опыте эффективность и безопасность таких манипуляций не отличаются от прецизионных методик [18].

Паравертебральная ЛИТ при вертеброгенном болевом синдроме. *Положение пациента:* лежа на животе.

Оборудование: шприц 10 мл с иглой 6 см, укладки и оборудование для реанимации и оказания неотложной медицинской помощи.

Ориентиры: межкостистая линия, поперечный отросток позвонка.

Техника введения. Выбор места введения иглы определяют с учетом особенностей клинической картины, а также пальпаторно – точка максимальной болезненности обычно соответствует проекции вовлеченного в патологический процесс корешка или фасеточного сустава. После предварительной обработки области предполагаемой инъекции



Рис. 1. Техника проведения паравертебральной ЛИТ.

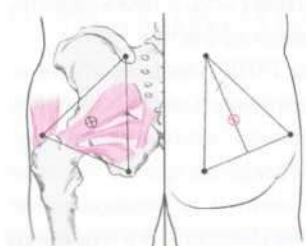


Рис. 2. Основные анатомические ориентиры, используемые для ЛИТ при синдроме грушевидной мышцы.

раствором антисептика перпендикулярно поверхности кожи на расстоянии 3–4 см кнаружи от линии остистых отростков в проекции необходимого промежутка между позвонками вводят иглу на глубину 5–5,5 см и после предварительной диагностической аспирации осуществляют инъекцию комбинированного раствора, содержащего 5–10 мл раствора анестетика (0,5% прокаин или лидокаин) и 1 мл Дипроспана (рис. 1).

Локальная инъекционная терапия при синдроме грушевидной мышцы. Положение пациента: лежа на животе;

под нижнюю часть живота подкладывается подушка.

Оборудование: шприц 10 мл, игла длиной 12 см, укладки и оборудование для реанимации и оказания неотложной медицинской помощи.

Ориентиры: седалищный бугор, большой вертел бедренной кости, место соединения задней верхней подвздошной ости с крестцом.



Рис. 3. Основные анатомические ориентиры, используемые для ЛИТ при невралгии затылочного нерва.

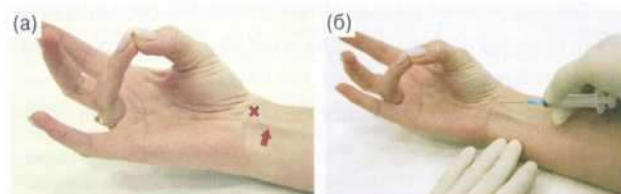


Рис. 4. Проведение ЛИТ при синдроме карпального канала: а – основные анатомические ориентиры. Стрелкой указано сухожилие длинной ладонной мышцы, крестом обозначено место предполагаемого введения иглы; б – положение иглы при проведении ЛИТ.

Техника введения. Врач пальпаторно определяет анатомические ориентиры (см. выше) и соединяет их в треугольник (можно использовать тампон с раствором йода). Затем из угла, вершиной которого служит место соединения задней верхней подвздошной ости с крестцом, опускают биссектрису. Последнюю делят на 3 равные части и отмечают точку между нижней и средней ее третями (рис. 2). В искомую точку перпендикулярно поверхности кожи вводят длинную иглу на глубину 6–9 см до ощущения сопротивления, которое оказывает игле крестцово-остистая связка. Затем извлекают иглу на 1 см и, направляя ее краниально под углом 30° к прежней позиции, вновь вводят на глубину 1 см. После предварительной аспирации вводится комбинированный раствор, содержащий 5–10 мл раствора анестетика (0,5% прокаин или лидокаин) и 1 мл Дипроспана.

Локальная инъекционная терапия при невралгии затылочного нерва. Положение пациента: лежа на животе.

Оборудование: шприц 2 мл с иглой длиной 2,5 см, укладки и оборудование для реанимации и оказания неотложной медицинской помощи.

Ориентиры: затылочный бугор, верхняя выйная линия.

Техника введения. Перед началом процедуры врач пальпаторно определяет изогнутую книзу верхнюю выйную линию, которая отходит вправо и влево от наружного затылочного выступа (рис. 3). Введение иглы осуществляется на 1 см ниже верхней выйной линии и на 4 см латеральнее средней линии. Направление иглы горизонтальное, параллельно верхней выйной линии. На глубине 1 см после предварительной аспирации производится введение 1 мл лекарственного раствора, затем игла продвигается дальше в сторону средней линии еще на 1 см, где инъекция повторяется. В случае успешного проведения ЛИТ должна возникнуть болевая гипестезия в зоне иннервации затылочного нерва.

Локальная инъекционная терапия при синдроме карпального канала. Положение пациента: сидя лицом к врачу; кисть на стороне поражения супинирована и лежит на твердой поверхности.

Оборудование: шприц 2 мл с иглой длиной 2,5 см, укладки и оборудование для реанимации и оказания неотложной медицинской помощи.

Ориентиры: сухожилие длинной ладонной мышцы.

Техника введения. Для проведения ЛИТ необходим 1 мл Дипроспана без анестетика. Главным анатомическим ориентиром служит сухожилие длинной ладонной мышцы. Для его определения врач просит пациента несколько раз согнуть кисть в лучезапястном суставе, а подушечки I и IV пальцев соединить так, чтобы они образовали кольцо. В этом положении сухожилие длинной ладонной мышцы четко визуализируется у большинства пациентов. Примерно у 13% людей *m. palmaris longus* отсутствует. В таком случае для локализации срединного нерва необходимо соединить подушечки I и V пальцев так, чтобы они образовали

кольцо. Формирующаяся при этом кожная складка в центре ладонной поверхности кисти соответствует проекции хода срединного нерва в области запястного канала. Иглу вводят с лучевой стороны сухожилия длинной ладонной мышцы на уровне наиболее дистальной поперечной кожной складки запястья под углом 35° – 45° , направляя ее параллельно сухожилию *m. palmaris longus*. Шприц вводится практически на всю длину иглы – только так врач может быть уверен, что ГКПД попадет под фиброзную связку (рис. 4). После предварительной аспирации вводится Дипроспан.

Частные вопросы применения ЛИТ с ГКПД в ревматологии

Ни в какой другой медицинской специальности нет такого широкого спектра показаний к использованию ГКПД, как в ревматологии, поэтому ЛИТ с применением лекарственных средств этой группы занимает особое место в практической работе врачей-ревматологов.

Локальная инъекционная терапия при ревматологической патологии в области кисти. Основными причинами болевых ощущений в области запястья являются:

1) поражение суставов: а) ревматоидный артрит; б) псориатический артрит; в) хондрокальциноз (псевдоподагра); г) подагра; д) вторичный остеоартроз;

2) поражение сухожилий: стенозирующий теносиновит де Кервена;

3) поражение костей: а) неконсолидированный или плохо сросшийся перелом костей запястья; б) асептический некроз костей запястья (болезнь Кинбека).

Локальная инъекционная терапия при артрите лучезапястного сустава. Больной сидит за столом, его запястье лежит на столе на маленькой подушке. Введение иглы производят с тыльной стороны кисти в положении ее легкого сгибания. Медиальный доступ осуществляется непосредственно за дистальным концом лучевой кости с внешней стороны сухожилия разгибателя большого пальца. Латеральный доступ осуществляется между дистальным концом локтевой кости и костями запястья. Иглу располагают под углом 60° к поверхности, наклоненной по направлению к голове больного. Если место введения определено правильно, то иглу можно легко продвинуть на требующуюся глубину и инъекцию сделать с небольшим сопротивлением (рис. 5). Рекомендуемая смесь для введения состоит из 1 мл Дипроспана и 4 мл 1% раствора лидокаина. Необходимо наложить толстую повязку, чтобы ограничить движение кисти на 24 ч.

Локальная инъекционная терапия при стенозирующем теносиновите де Кервена. Перед началом процедуры определяют место повышенной болевой чувствительности. После этого иглу вводят тангенциально вдоль сухожилия; введение препарата происходит без особого сопротивления, и при пальпации можно ощутить вздутое сухожильное влагалище по ходу сухожилия. В сомнительных случаях следует отсоединить шприц от иглы и попросить

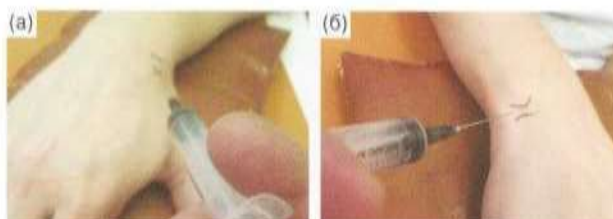


Рис. 5. Проведение ЛИТ при артрите лучезапястного сустава: а – медиальный доступ; б – латеральный доступ.

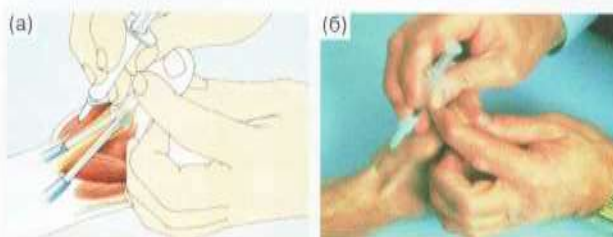


Рис. 6. Пункция влагалища длинного разгибателя большого пальца кисти: а – схема; б – фото.

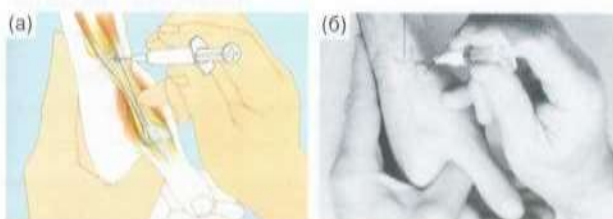


Рис. 7. Проведение ЛИТ при патологии запястно-пястного сустава I пальца кисти: а – схема; б – фото.

больного подвигать I пальцем. Если игла введена слишком глубоко, то она будет отклоняться. Для введения рекомендуется использовать смесь, состоящую из 0,3–0,5 мл Дипроспана и 2 мл 1% раствора лидокаина (рис. 6).

Локальная инъекционная терапия при поражении запястно-пястного сустава I пальца кисти. Перед началом процедуры пальпаторно определяют основание пястной кости I пальца с латеральной стороны. Во время инъекции необходимо отвести I палец, чтобы растянуть капсулу сустава. Также важно, чтобы больной не напрягал сухожилия I пальца, поскольку это затруднит проведение манипуляции. Инъекцию выполняют тонкой иглой с использованием смеси из 0,5 мл Дипроспана и 0,5 мл 1% раствора лидокаина (рис. 7).

Локальная инъекционная терапия при поражении пястно-фаланговых суставов. Как и при инъекциях в другие мелкие суставы кистей, желательно, чтобы больной и врач сидели и взаимодействовали через угол стола. Линию сустава находят путем пальпации. Эта задача максимально облегчается, если попросить больного расслабить кисть и совершать вращательные движения пальцем вдоль продольной оси. Врач одной рукой растягивает палец больного, а другой делает инъекцию вдоль линии сустава, тангенциально к нему, под сухожилие разгибателя. Врач должен дер-



Рис. 8. Проведение ЛИТ при патологии III пястно-фалангового сустава кисти.



Рис. 9. Проведение ЛИТ при патологии III проксимального межфалангового сустава кисти.



Рис. 10. Проведение ЛИТ при патологии голеностопного сустава.

жать указательный палец на другой стороне сустава, и если инъекция проведена точно, он почувствует равномерное напряжение сустава (рис. 8). Для введения в мелкие суставы хорошо зарекомендовали себя смеси 1% раствора лидокаина и ГКПД в различных соотношениях. В ряде случаев рационально вводить 0,2–0,3 мл Дипроспана без анестетика. После проведения ЛИТ накладывается плотная повязка. Необходимо держать кисть в покое в течение 24 ч.

Локальная инъекционная терапия при поражении проксимальных межфаланговых суставов кисти. Методика инъекций в проксимальные межфаланговые суставы такая же, как и в пястно-фаланговые суставы, с одной особенностью – проксимальный межфаланговый сустав имеет искривленную поверхность, поэтому пытаться вводить иглу прямо в центр сустава нельзя. Необходимо согнуть фалангу под углом 45° и слегка растянуть. Иглу вводят сбоку, тангенциально суставу, под сухожилие разги-

бателя. Смесь для инъекции состоит из 0,5 мл 1% раствора лидокаина или 0,2–0,3 мл Дипроспана (рис. 9).

Локальная инъекционная терапия при поражении дистальных межфаланговых суставов кисти. Инъекция в дистальные межфаланговые суставы выполняется таким же способом, как и в проксимальные межфаланговые суставы, но вводить нужно еще меньшие объемы препаратов, с использованием тонкой иглы и шприца объемом 1 мл. Линия сустава лучше пальпируется при переразгибании дистальной фаланги. Необходимо помнить, что корень ногтя расположен очень близко к дистальному межфаланговому суставу и может быть поврежден при неточно выполненной

инъекции. Инъекции в кистозные расширения (геберде-новские узелки) не выполняются.

Локальная инъекционная терапия при ревматологической патологии в области стопы. Инъекции в стопу всегда связаны с большим риском развития инфекционных осложнений по сравнению с другими суставами, что необходимо помнить, планируя терапию болевых синдромов в этой области.

Локальная инъекционная терапия при поражении голеностопного сустава. Чтобы определить место введения иглы в голеностопный сустав, необходимо попросить больного произвести тыльное сгибание стопы так, чтобы вызвать растяжение переднего большеберцового сухожилия, при этом сухожилие выступит над поверхностью кожи. Место инъекции находится латеральнее, между большеберцовой и таранной костями. Для введения препарата используют длинную иглу, которую вводят непосредственно в область сустава в направлении спереди назад. Примерно на глубине до 2 см возникает ощущение препятствия – игла достигла капсулы сустава, при правильном введении в полость сустава игла проникает на глубину 3,5–4 см. Не следует забывать, что игла входит в сустав по касательной к кривизне таранной кости. Наиболее частой ошибкой является попытка делать инъекцию слишком высоко или вводить иглу по направлению к пятке. После инъекции желательно придать возвышенное положение стопе на несколько минут и наложить тугую повязку (рис. 10).

Локальная инъекционная терапия при ахиллобурсите. При ахиллобурсите инъекцию выполняют с латеральной стороны пятки выше вершины бугра пяточной кости, идя медиально и книзу. Если место инъекции выбрано правильно, то после прокалывания кожи игла легко проникает в сумку, если место выбрано неправильно, то игла столкнется с костью или с плотной тканью сухожилия. Редко удается ввести больше чем 1–1,5 мл лекарственной смеси. Результат инъекции обычно удовлетворительный. Больной испытывает ощутимое уменьшение боли и отека мягких тканей.

Частные вопросы применения ЛИТ с ГКПД в ортопедии

Основными показаниями для применения ГКПД в составе ЛИТ у пациентов ортопедического профиля являются различные варианты тендинопатий и энтезитов, артриты суставов.

Локальная инъекционная терапия при артрите плечевого сустава. Используется в терапии болевого синдрома при артрите плечевого сустава и адгезивном капсулите. Инъекция может быть проведена из нескольких доступов.

Задний доступ: пациент находится в положении сидя, руки опущены вниз, кисти лежат на коленях. Врач пальпаторно определяет борозду между головкой плечевой кости и акромионом. Игла вводится на 2–3 см ниже и медиальнее заднелатерального угла акромиона и направляется вперед, в сторону клювовидного отростка, при этом она должна

полностью входить в полость сустава, а поршень шприца двигается без сопротивления (рис. 11а).

Передний доступ: игла вводится медиальнее головки плечевой кости, латеральнее клювовидного отростка на 1 см; вектор движения иглы вверх и латерально в проекцию сустава. При проведении инъекции врач не должен ощущать сопротивления продвижения препарата при его введении в ткани (рис. 11б).

Локальная инъекционная терапия при субакромиальном импинджмент-синдроме, субдельтовидном бурсите, поражении сухожилий мышц вращательной манжеты плеча. В данном случае проводится инъекция в субакромиальное пространство. Пациент сидит, положив руки на колени. Пальпаторно определяется задняя поверхность акромиона, затем игла вводится ниже акромиона и направляется латерально в субакромиальное пространство. Игла должна быть введена на 2–3 см, а поршень шприца должен двигаться без сопротивления. Если возникает какое-либо сопротивление, иглу следует немного извлечь и перенаправить чуть выше под акромион (рис. 12).

Локальная инъекционная терапия при тендините длинной головки двуглавой мышцы плеча. Инъекцию предпочтительно делать под ультразвуковым контролем, так как сухожилие двуглавой мышцы находится глубоко под толстой дельтовидной мышцей и зачастую его невозможно определить пальпаторно, в то время как введение ГКПД непосредственно в сухожилие двуглавой мышцы может привести к его дегенерации и разрыву. Пациент сидит, положив руку на колено. Сухожилие и борозда длинной головки двуглавой мышцы плеча находятся между большим и малым бугорками плечевой кости. Костные структуры идентифицируются и отмечаются на коже маркером. Игла направлена под углом 45° к сухожилию длинной головки двуглавой мышцы. Препарат вводится не собственно в сухожилие, а в область сухожильного влагалища (рис. 13).

Локальная инъекционная терапия при артрите акромиально-ключичного сустава. Пациент сидит, положив руки на колени. С помощью пальпации врач определяет акромиально-ключичный сустав (ощущение «ступеньки»). Игла вводится в сустав с переднего и верхнего угла и направляется вниз. У большинства людей имеется угловой акромиально-ключичный сустав, поэтому медиальное направление иглы обеспечивает учет этой особенности. Игла должна легко входить в сустав. Не следует вводить более 1 мл раствора из-за малого объема суставной полости (рис. 14).

Локальная инъекционная терапия при латеральном и медиальном эпикондилите. Чаще всего при этой патологии применяют технику ЛИТ с так называемыми «множественными инъекциями». Рука пациента находится в нейтральном положении. Игла вводится подкожно точно к точке максимальной болезненности в проекции энтеза (1–5 см дистальнее латерального или медиального над-



Рис. 11. Проведение ЛИТ при патологии плечевого сустава: а – задний доступ; б – передний доступ.



Рис. 12. Инъекция в субакромиальное пространство.



Рис. 13. Проведение ЛИТ при тендините длинной головки двуглавой мышцы плеча (ДГБ).

мыщелка), где проводится инъекция небольшого объема лекарственной смеси, содержащей Дипроспан и местный анестетик. Затем игла слегка извлекается, без выхода из кожи, меняется ее направление, после чего производится повторное введение иглы глубже, где опять инъецируется небольшое количество лекарственной смеси. Эта процедура повторяется несколько раз (ряд авторов предлагают до 40–50 инъекций [19]), до тех пор, пока не исчезнет крепитация или ощущение хруста при инъекции. Следует избегать контакта кончика иглы с костью (рис. 15).



Рис. 14. Проведение ЛИТ при артрите акромиально-ключичного сустава.



Рис. 15. Проведение ЛИТ при латеральном (а) и медиальном (б) эпикондилите. ЛНПК – латеральный надмыщелок плечевой кости, МНПК – медиальный надмыщелок плечевой кости.



Рис. 16. Проведение ЛИТ при плантарном фасциите: а – подошвенный доступ; б – боковой доступ. ПБ – пяточный бугор.

Локальная инъекционная терапия при плантарном фасциите. Существует несколько доступов для ЛИТ.

Подошвенный доступ. Пациент лежит на животе. Пальпаторно определяется, какая сторона пяточного бугра, медиальная или латеральная, более болезненна. Затем немного дистальнее от переднего края пяточного бугра, более медиально или латерально, в зависимости от большей болезненности, через подошвенную поверхность стопы вводится игла до упора в подошвенную фасцию. Затем проводится инъекция ГКПД в смеси с анестетиком. Отрицательным моментом такого доступа является выраженная болезненность процедуры (рис. 16а).

Боковой доступ. Пациент лежит на спине, нога согнута в колене на 90° , стопа находится на поверхности. После определения локуса максимальной болезненности при пальпации по боковой поверхности (медиальной или латеральной, в зависимости от большей болезненности) кпереди на 1 см от переднего края пяточного бугра вводится игла на 1,5–2 см и осуществляется инъекция ГКПД в смеси с анестетиком. Этот доступ менее болезненный, чем подошвенный (рис. 16б).

Локальная инъекционная терапия при артрите коленного сустава. Описаны 6 основных доступов к коленному суставу для его аспирации или проведения ЛИТ: латеральный и медиальный среднепателлярный, верхнелатеральный и верхнемедиальный, переднелатеральный и переднемедиальный (нижнелатеральный и нижнемедиальный).

Латеральный и медиальный среднепателлярный доступы. Колено пациента разогнуто. Надколенник смещается медиально или латерально, игла вводится в горизонтальном направлении под углом 45° за середину надколенника. Расстояние от кожи до бедренного мыщелка в среднем от 4,5 до 5,5 см, игла вводится на глубину до 1,5–2 см, и осуществляется инъекция 1 мл Дипроспана без разведения или в смеси с 2–3 мл местного анестетика (рис. 17).

При выполнении инъекции не должно быть сопротивления и пациент не должен ощущать боль.

Некоторые специалисты предпочитают медиальный доступ, потому что латеральная пателлофemorальная щель уже, а суставная капсула с латеральной стороны более жесткая по сравнению с медиальной [20].

Верхнелатеральный и верхнемедиальный доступы. Пациент лежит на спине с вытянутым коленом. Игла вводится медиально или латерально под верхнюю треть надколенника и направляется вдоль суставной поверхности к центру надколенника.

Переднелатеральный и переднемедиальный доступы. Передние (или нижние) доступы являются альтернативой классическим доступам и реже используются для инъекции и аспирации коленного сустава. Данные подходы могут использоваться, если колено не разгибается. Колено пациента согнуто, игла вводится латерально или медиально от общего



Аркоксия®

для УСТРАНЕНИЯ БОЛИ^{*4}

Эффективнее
других НПВП^{**1-3}

Начало действия
через 28 минут^{#,4}

Работает
24 часа^{&,5}

***для полного и частичного УСТРАНЕНИЯ БОЛИ**

ПРЕПАРАТ АРКОКСИЯ® ПОКАЗАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ, КРАТКОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ УМЕРЕННОЙ ОСТРОЙ БОЛИ ПОСЛЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ, СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА, РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫХ С ОСТРЫМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

**Эторикоксиб обладает наибольшей вероятностью уменьшения боли по шкале WOMAC по данным сетевого метаанализа оценки эффективности терапии НПВП остеоартрита коленных суставов¹. Эторикоксиб обладал наибольшей вероятностью улучшения/достижения показателей PGA, BASFI и ASAS20 по данным сетевого метаанализа оценки эффективности терапии НПВП анкилозирующего спондилита². После перевода на эторикоксиб 52% пациентов с остеоартритом коленного и/или тазобедренного сустава, ранее принимавших другие НПВП, сообщили о клинически значимом уменьшении боли по шкале WOMAC³.

¹ Медиана начала действия (ощутимое уменьшение боли при применении эторикоксиба в дозе 90 мг после стоматологической операции).

² Общая оценка боли пациентами, принимавшими эторикоксиб 90 мг после хирургической экстракции зубов, на протяжении 24 часов была ниже по сравнению с плацебо (p<0.001).

PGA - Physician Global Assessment - общая оценка заболевания врачом; BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита; ASAS20 - уменьшение активности АС на 20% и более по критериям ASAS; ASAS - The Assessment of Ankylosing Spondylitis International Society - Международное общество изучения анкилозирующего спондилита; НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты.

1. Jung SY, et al. Mod Rheumatol. 2018 Nov;28(6):1021-1028. doi: 10.1080/14397595.2018.1459694; 2. Fan M, et al. Exp Ther Med. 2020 Apr;19(4):3031-3041. doi: 10.3892/etm.2020.8564; 3. Lin HY, et al. Int J Rheum Dis. 2010 May;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x; 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксия®; 5. Daniels SE, et al. Clin J Pain. 2011 Jan;27(1):1-8. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181e0639.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение хронической боли в нижней части спины. Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлда-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкальциемия. Прогрессирующие заболевания почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): эритематозная сыпь, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм, головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение, повышение АД, экзема, отеки, задержка жидкости, гриппоподобный синдром, повышение "печеночных" трансаминаз.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ MSD НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «МСД Фармасьюткалс», 119021 Россия, г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru. RU-CXB-00487; 2021-11. Реклама



Рис. 17. Проведение ЛИТ при артрите коленного сустава.



Рис. 18. Проведение ЛИТ при патологии тазобедренного сустава. БВ – большой вертел.



Рис. 19. Проведение ЛИТ при артрите КПС. ГПК – гребень подвздошной кости.

сухожилия надколенника и направляется вверх к бедренной вырезке. При таком доступе нет необходимости манипулировать надколенником, игла проходит только через жировую подушку, и при правильной технике это позволяет избежать повреждения основных кровеносных сосудов, передних рогов менисков и поперечных связок надколенника.

Также в настоящее время популярной формой ЛИТ при артрите коленных суставов являются периартикулярные инъекции.

Существуют основные точки введения лекарственной смеси около коленного сустава:

- 1) область латерального мыщелка бедренной кости;
- 2) область медиального мыщелка бедренной кости;
- 3) область прикрепления полусухожильной, тонкой и портняжной мышц к большеберцовой кости (используется при синдроме "гусиной лапки");
- 4) область вокруг накола.

Для инъекции может быть выбрана одна или несколько точек введения, в зависимости от локализации и выраженности болевого синдрома.

Локальная инъекционная терапия при артрите тазобедренного сустава. Внутрисуставная инъекция в та-

зобедренный сустав часто используется в диагностических и терапевтических целях и приобретает всё большее значение для ранней диагностики заболевания тазобедренного сустава. Обычно выполняется под контролем визуализации, например под ультразвуковым или рентгеноскопическим контролем. При отсутствии методов контроля инъекция проводится по анатомическим ориентирам.

Пациент лежит на спине с нейтральным вращением конечности (надколенник обращен вперед). Вершина большого вертела идентифицируется и маркируется, отмечается передняя верхняя ость подвздошной кости (ПВОПК), и между этими анатомическими ориентирами проводится линия. Граница между верхней и средней третями по этой линии является точкой ввода иглы (точка А). Также ориентиром может служить обычно хорошо определяемая пальпаторно передняя граница средней ягодичной мышцы. Затем проводят 2 линии: линию 1 от ПВОПК дистально к верхнему полюсу надколенника и линию 2, перпендикулярную ей, от кончика большого вертела кпереди. Точка пересечения (точка В) и есть место для осуществления инъекции. После стерилизации в точку А вводится 3 мл местного анестетика, чтобы минимизировать болевые ощущения в дальнейшем. Для проведения ЛИТ используется игла длиной 8–9 см, предпочтительно спинальная. Она вводится от точки А по направлению к точке В с задним наклоном 30° до касания кости. В том случае, если касания не происходит, игла повторно вводится под меньшим углом к горизонтальной оси в том же краниокаудальном направлении, пока у врача-инжектора не появится ощущение касания кости. Скошенная игла вращается, пока она находится на месте, чтобы обеспечить более свободный поток закачиваемой жидкости, или слегка вытягивается, если сопротивление продолжается (рис. 18).

Локальная инъекционная терапия при артрите крестцово-подвздошного сустава (КПС). Обычно внутрисуставные инъекции при патологии КПС используются с диагностической целью и под контролем рентгеноскопии. В то же время анализ результатов ряда исследований показывает, что периартикулярная ЛИТ при КПС может быть также более эффективна для облегчения боли, как и внутрисуставное введение препаратов [21].

Получить доступ к связочной системе КПС легче всего при введении иглы на уровне задней верхней ости подвздошной кости и остистого отростка S₁, непосредственно по средней линии между ними. Эта точка маркируется, после чего игла вводится в проекцию КПС под наклоном в 45° относительно поверхности кожи до контакта со связками или костной поверхностью. В дальнейшем осуществляется введение смеси растворов Дипроспана и местного анестетика (рис. 19).

При решении вопроса о количестве процедур ЛИТ с применением ГКПД необходимо руководствоваться данными о длительности действия препаратов, возможных

Рекомендуемые дозировки, кратность и способы проведения ЛИТ с ГКПД (на примере Дипроспана) при определенных локализациях боли в случае ряда неврологических, ревматологических и ортопедических заболеваний

Место введения	Объем препарата	Метод введения	Частота введения	Примечание
Паравerteбрально	1 мл ГКПД и 5 мл местного анестетика	Глубоко в мышцу	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Грушевидная мышца	1 мл ГКПД и 5 мл местного анестетика	Глубоко в мышцу	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Область затылочного нерва	1 мл ГКПД и 2 мл местного анестетика	В зону выхода затылочного нерва из-под нижней косой мышцы головы	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Курс ЛИТ используется при невралгии затылочного нерва, кластерной головной боли однократно
Область карпального канала	1 мл ГКПД	В карпальный канал	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	При неэффективности ЛИТ или рецидиве в течение 6 мес показано оперативное вмешательство
Лучезапястный сустав	0,3 мл ГКПД и 1–3 мл местного анестетика	Внутрисуставно или околосуставно	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Стенозирующий теносиновит де Кервена	0,3–0,5 мл ГКПД и 1–3 мл местного анестетика	По ходу сухожилия	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	При неэффективности ЛИТ или рецидиве в течение 6 мес показано оперативное вмешательство
Запястно-пястный сустав I пальца кисти	0,5 мл ГКПД и 0,5 мл местного анестетика	Внутрисуставно	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Пястно-фаланговые суставы	0,1–0,3 мл ГКПД и 0,5 мл местного анестетика	Внутрисуставно	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Проксимальные межфаланговые суставы кисти	0,1–0,3 мл ГКПД и 0,5 мл местного анестетика	Внутрисуставно	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Дистальные межфаланговые суставы кисти	0,1–0,3 мл ГКПД и 0,5 мл местного анестетика	Внутрисуставно	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Голеностопный сустав	0,3–0,5 мл ГКПД и 1–3 мл местного анестетика	Внутрисуставно или околосуставно	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Ахиллобурсит	0,5–1,0 мл ГКПД и 1–1,5 мл местного анестетика	По ходу сухожилия	1–2 инъекции с интервалом в 1–2 нед	Не более 1 курса ЛИТ (1 или 2 инъекции) в течение 6 мес
Плечевой сустав	1 мл ГКПД и 5 мл местного анестетика	Внутрисуставно или околосуставно	2 инъекции с интервалом в 1–2 нед, 3-я инъекция внутрисуставно через 3 мес; 3-я инъекция околосуставно через 1 мес	2-я и 3-я инъекции проводятся при необходимости. Следующие инъекции не ранее чем через 3 мес
Акромиально-ключичный сустав	0,5 мл ГКПД и 0,5 мл местного анестетика	Внутрисуставно или околосуставно	2 инъекции с интервалом в 1–2 нед, 3-я инъекция через 1 мес	2-я и 3-я инъекции проводятся при необходимости. Следующие инъекции не ранее чем через 3 мес
Локтевые эпикондилиты	1 мл ГКПД и 2 мл местного анестетика	Околосуставно к надмыщелку и/или месту перехода брюшка мышцы в сухожилие	2 инъекции с интервалом в 1 нед, 3-я инъекция через 1 мес	2-я и 3-я инъекции проводятся при необходимости. Не более 2 курсов ЛИТ в год
Коленный сустав	1 мл ГКПД и 2 мл местного анестетика	Внутрисуставно или околосуставно	2 инъекции с интервалом в 1–2 нед, 3-я инъекция внутрисуставно через 3 мес, околосуставно – через 1 мес	2-я и 3-я инъекции проводятся при необходимости. Следующий курс ЛИТ не ранее чем через 3 мес
Тазобедренный сустав	1 мл ГКПД и 5 мл анестетика	Внутрисуставно или околосуставно	2–3 инъекции с интервалом в 1–2 нед	2-я и 3-я инъекции проводятся при необходимости. Следующие инъекции не ранее чем через 3 мес
КПС	1 мл ГКПД и 2 мл местного анестетика	Внутрисуставно или околосуставно	2 инъекции с интервалом в 1–2 нед, 3-я инъекция через 1 мес	2-я и 3-я инъекции проводятся при необходимости. Следующие инъекции не ранее чем через 3 мес
Подошвенная фасция	1 мл ГКПД и 2 мл местного анестетика	К месту прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости	2 инъекции с интервалом в 1–2 нед, 3-я инъекция через 1 мес	2-я и 3-я инъекции проводятся при необходимости. Не более 2 курсов ЛИТ в год

системных эффектах и, в конце концов, здравым смыслом. Одним из наиболее важных параметров в этом отношении является суммарная курсовая доза препаратов. При введении высоких доз проявляется системное действие ГКПД, которым нельзя пренебречь, особенно у пациентов с коморбидностями. В таблице представлены рекомендуемые дозировки и кратность проведения ЛИТ с ГКПД при определенных локализациях боли при ряде неврологических, ревматологических и ортопедических заболеваний.

Заключение

Локальная инъекционная терапия с применением ГКПД является важным компонентом комплексной программы лечения болевых синдромов у пациентов с различными нозологическими формами. Она оказывает быстрое, мощное противовоспалительное действие с предсказуемой эффективностью и позволяет значительно сократить продолжительность периода нетрудоспособности больных. Важно отметить, что интервенционные методы лечения боли должны проводиться специалистом, обладающим знаниями и опытом выполнения подобных манипуляций; их следует осуществлять в оборудованном кабинете, при тщательном соблюдении правил асептики и антисептики. В ряде случаев только такое лечение может быть единственно эффективным. Необходимо помнить, что не все депо-формы глюкокортикостероидов обладают сопоставимыми профилями эффективности (быстрота наступления эффекта, а также его длительность) и безопасности, поэтому предпочтение следует отдавать мелкокристаллическим комбинированным лекарственным средствам, содержащим быстродействующий и пролонгированный компоненты.

Список литературы

- Hollander JL. Arthrocentesis and intrasynovial therapy. In: Arthritis and allied conditions. McCarty DJ, editor. 9th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1979: 404-14.
- Leitch R, Walker SE, Hillard AE. The rheumatoid knee before and after arthrocentesis and prednisolone injection: evaluation by Gd-enhanced MRI. *Clinical Rheumatology* 1996 Jul;47(4):358-66.
- Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P. Aggressive combination therapy with intraarticular glucocorticoid injections and conventional disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008 Jun;67(6):815-22.
- Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, Thomson EA, Hampson R, Poon FW. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004 Jul;63(7):797-803.
- Kwon JW, Lee JW, Kim SH, Choi J, Yeom J, Kim H, Kwack K, Moon S, Jun W, Kang H. Cervical interlaminar epidural steroid injection for neck pain and cervical radiculopathy: effect and prognostic factors. *Skeletal Radiology* 2007 May;36(5):431-6.
- Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL, Gilbert TJ, Summers JT, Toton JF, Hwang SW, Mendel RC, Reitman CA; North American Spine Society. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). *The Spine Journal* 2013 Jul;13(7):734-43.
- O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;2003(1):CD003219.
- Koh KH. Corticosteroid injection for adhesive capsulitis in primary care: a systematic review of randomised clinical trials. *Singapore Medical Journal* 2016 Dec;57(12):646-57.
- Byrod G, Otani K, Brisby H, Rydevik B, Olmarker K. Methylprednisolone reduces the early vascular permeability increase in spinal nerve roots induced by epidural nucleus pulposus application. *Journal of Orthopaedic Research* 2000 Nov;18(6):983-7.
- Lundin A, Magnuson A, Axelsson K, Nilsson O, Samuelsson L. Corticosteroids preoperatively diminishes damage to the C-fibers in microscopic lumbar disc surgery. *Spine* 2005 Nov;30(21):2362-7; discussion 2368.
- Finckh A, Zufferey P, Schurch MA, Balagué F, Waldburger M, So AKL. Short-term efficacy of intravenous pulse glucocorticoids in acute discogenic sciatica. A randomized controlled trial. *Spine* 2006 Feb;31(4):377-81.
- Friedman BW, Holden L, Esses D, Bijur PE, Choi HK, Solorzano C, Paternoster J, Gallagher EJ. Parenteral corticosteroids for Emergency Department patients with non-radicular low back pain. *The Journal of Emergency Medicine* 2006 Nov;31(4):365-70.
- Wong SM, Hui AC, Tang A, Ho PC, Hung LK, Wong KS, Kay R, Li E. Local vs systemic corticosteroids in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2001 Jun;56(11):1565-7.
- Wong MW, Tang YY, Lee SK, Fu BS. Glucocorticoids suppress proteoglycan production by human tenocytes. *Acta Orthopaedica* 2005 Dec;76(6):927-31.
- Li QX, Li ZY, Liu L, Ni QB, Yang X, Chen B, Chen LB. Dexamethasone causes calcium deposition and degeneration in human anterior cruciate ligament cells through endoplasmic reticulum stress. *Biochemical Pharmacology* 2020 May;175:113918.
- Министерство здравоохранения РФ; Институт ревматологии РАМН. Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов. Методические указания № 2001/25. М., 2001. 12 с.
- Dixon A. Local injection therapy in rheumatic diseases. *EULAR Bulletin Monograph Series*. Basel, Switzerland: EULAR Publishers; 1983. 181 p.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 120 с.
- Jose R, Vivek K, Visnu K. Comparative study of peppering versus single injection technique in treatment of chronic lateral epicondylitis elbow. *Indian Journal of Orthopaedics Surgery* 2020 Dec;6(4):292-7.
- Dalury D. Periarthral injection technique to enhance pain relief after knee arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2013 Sep;28(8):1274-7.
- Szadek KM, van der Wurff P, van Tulder MW, Zuurmond WW, Perez RSGM. Diagnostic validity of criteria for sacroiliac joint pain: a systematic review. *The Journal of Pain* 2009 Apr;10(4):354-68.

Interdisciplinary Consensus on the Local Use of Glucocorticoids in Actual Clinical Practice

I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov, E.A. Trofimov, M.S. Shostak, A.A. Balbert, and M.S. Parshin

Local injections of glucocorticoids are one of the most popular methods of treating pain syndromes of inflammatory origin. The efficacy and safety of these manipulations are defined by a number of factors, including adequate evaluation of indications and contraindications, correct choice of the drug, its dosage, and injection technique. In this consensus, main practical issues of using long-acting forms of glucocorticoids in the interventional therapy of neurological, rheumatological, and orthopedic diseases are reviewed in detail; fundamental injection techniques are presented, dosages and dosing frequency for effective and safe use of drugs of this class are provided.

Key words: pain syndromes, local injection therapy, glucocorticoids, Diprosan.



Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании слезовыми, отличными от описанных в инструкции по применению.

За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «МСД Фармасьютикалс», 118021 Россия, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 12, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msd.ru, RU-SXB-00487-2021-12. Реклама.

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант
прямого и непрямого
действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полиневропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полиневропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион® 300 и Берлитион® 600. Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полиневропатия; алкогольная полиневропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** Берлитион® 300 и Берлитион® 600 (концентрат для приготовления раствора для инфузий) назначают внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг. Перед применением содержимое ампул (24 мл препарата) разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться в течение около 6 ч. Курс лечения составляет 2–4 недели. Берлитион® 300 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) принимают внутрь один раз в день. Суточная доза – 600 мг. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяются врачом. **Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион® 300 № П N011433/01–280420, препарата Берлитион® 300 № П N011434/01–241019, препарата Берлитион® 600 № ЛП-001615-081220.** Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. **Литература:** 1. Инструкция по применению препарата Берлитион® 300 № П N011433/01–280420, препарата Берлитион® 300 № П N011434/01–241019, препарата Берлитион® 600 № ЛП-001615-081220. 2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293. 3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 114–121.