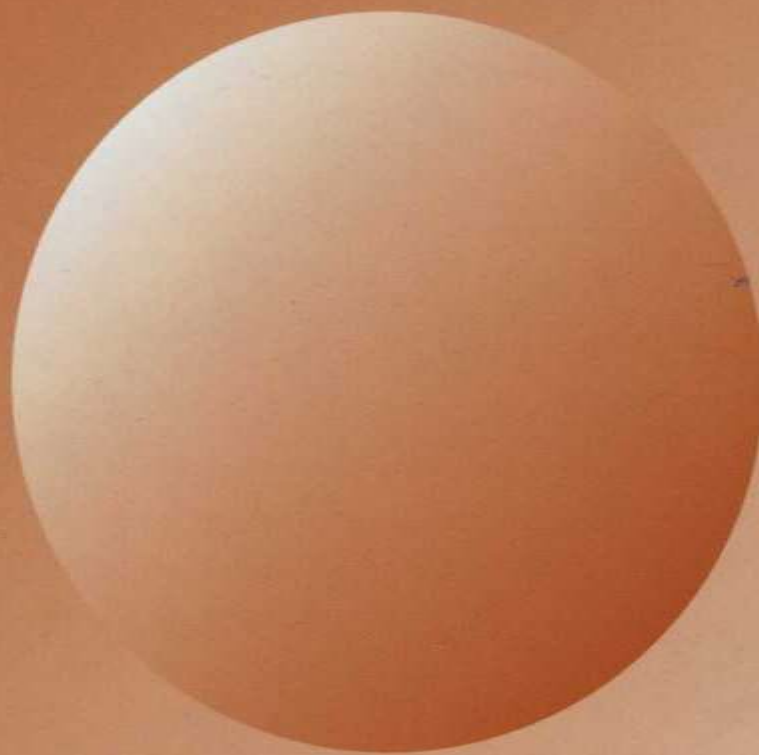


#3 2021

1-2,3.

ISSN 2226-0757

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



АТМОСФЕРА
Atmosphere

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1, 2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-601115 от 11.05.2011; П №016028/02 от 23.10.2014. Торговое наименование: МИЛДРОНАТ®. МНН: мельдоний. Лекарственная форма/состав: капсулы, 1 капсула содержит активного вещества: мельдоний дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парентерального введения, 100 мг/мл. Показания к применению: в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормальной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровообращения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Симптомная работоспособность, усталость и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). Дополнительно (для раствора): гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. Лигина И.Л., Калинин И.В. Милдронат® в неврологии. Рига, 2012. 56 с. 2. Дамуляк И.В., Боканенко Е.В., Антонова Л.М., Коберская Н.К. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Медицинские новости 2008; 1: 26-30. 3. Дзерве В.Я., Калинин И.В. Милдронат® в кардиологии. Обзор исследований. Рига, 2013. 76 с. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®.

Рига, ©Grindex, 2021



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

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. Клюшников (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

В.В. Сакович

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. Суцешский 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.gruppaamore.pf/>

Тираж 6000 экз. Цена свободная

© 2021 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

- Актуальные вопросы неврологии** **3** Вторичная профилактика ишемического инсульта в эпоху COVID-19
А.Н. Боголепова, С.В. Заболотная
- Научный обзор** **10** Когнитивные нарушения и синдром хронической усталости
Н.В. Пизова, А.В. Пизов
- Клинический опыт** **17** Анализ эффективности и переносимости золмитриптана по сравнению с суматриптаном и ибупрофеном для купирования приступов головной боли у пациентов с эпизодической мигренью (исследование ЗОРРО)
И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Г.Б. Абасова
- 25** Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга
А.В. Чугунов, А.А. Кабанов, А.Ю. Казаков
- Лекции** **32** Дисфункциональные вегетативные расстройства в фокусе невролога
М.Ю. Максимова, А.С. Галанина
- 38** Поражение осевого скелета в практике ревматолога
Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова
- Клинический разбор** **44** Клинический случай позднего нейросифилиса с симптомами спинной сухотки и прогрессивного паралича
А.А. Никонов, М.Ю. Максимова

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. Odinak (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

V.V. Sakovich

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, Sushevsky 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, Khokhlovskiy pereulok, 7-9, bldg 3,

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

Circulation 6000 copies. Free price

© 2021 LLC "Atmosphere"

- Topics of Interest in Neurology** **3** Secondary Prevention of Ischaemic Stroke in the COVID-19 Era
A.N. Bogolepova and S.V. Zabolotnaya
- Review** **10** Cognitive Impairment and Chronic Fatigue Syndrome
N.V. Pizova and A.V. Pizov
- Clinical Experience** **17** Efficacy and Tolerability of Zolmitriptan Compared to Sumatriptan and Ibuprofen for Management of Episodic Migraine (ZORRO study)
I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov, and G.B. Abasova
- 25** Complex Therapy in a Patient with Chronic Cerebral Ischemia
A.V. Chugunov, A.A. Kabanov, and A.Yu. Kazakov
- Lectures** **32** Autonomic Dysfunction in Focus of the Neurologist
M.Yu. Maksimova and A.S. Galanina
- 38** Axial Skeleton Injury in Rheumatology Practice
N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, and A.V. Novikova
- Case Report** **44** Clinical Case Report of Late Neurosyphilis with Symptoms of Tabes Dorsalis and Progressive Paralysis
A.A. Nikonov and M.Yu. Maksimova

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).

DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12348

Вторичная профилактика ишемического инсульта в эпоху COVID-19

А.Н. Боголепова, С.В. Заболотная

Цереброваскулярная патология является одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения. Повторные инсульты составляют примерно 1/4 всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения и во многом определяют долгосрочный прогноз пациента. Развитие повторного инсульта часто становится причиной смерти у больных с цереброваскулярной патологией. Пандемия COVID-19 привела к дальнейшему увеличению числа пациентов с сосудистым поражением головного мозга. SARS-CoV-2 вызывает повреждение сосудов головного мозга, значительно повышая риск мультифокальной церебральной ишемии. Среди основных патогенетических механизмов необходимо выделить коагулопатию и эндотелиальную дисфункцию, что требует соответствующих терапевтических вмешательств. Препаратом выбора в этой ситуации может считаться дипиридамолом, не только обладающий выраженными антиагрегантными и сосудорасширяющими эффектами, но также имеющий эндотелиопротективную и противовирусную активность.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вторичная профилактика, дипиридамолом, COVID-19.

Цереброваскулярная патология является одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения. Несмотря на все усилия медицинского сообщества, число больных с цереброваскулярной патологией неуклонно возрастает. В 2018 г. в нашей стране цереброваскулярная патология была зарегистрирована у 7209,5 тыс. человек, при этом у 1137,2 тыс. диагноз был установлен впервые в жизни. Таким образом, общая заболеваемость составила 6176,1 на 100 тыс. населения, а впервые выявленные случаи – 974,2 на 100 тыс., что послужило в 2018 г. причиной 259052 случаев временной нетрудоспособности, составивших в общей сложности 6308402 дня нетрудоспособности [1].

Социальная значимость цереброваскулярной патологии обусловлена не только ее высокой распространенностью, но и значительными показателями инвалидизации и смертности. Особую опасность в этом отношении представляют повторные нарушения мозгового кровообращения. Повторные инсульты составляют примерно 1/4 всех случаев инсультов и во многом определяют долгосрочный прогноз пациента. По оценкам, частота повторного ишемического инсульта в течение года составляет от 8 до 14% [2]. По данным метаанализа 26 исследований (с 1997 по

2019 г.), частота повторных инсультов варьирует от 5,7 до 51,3% [3]. Наиболее часто повторный инсульт развивается при атеросклерозе крупных артерий и кардиоэмболиях, наименее часто – при окклюзии мелких сосудов.

Развитие повторного инсульта часто становится причиной смерти у больных с цереброваскулярной патологией. По данным российского регистра, более 1/3 смертей в отдаленном периоде после инсульта обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями [4]. В связи с этим важнейшим вопросом является осуществление вторичной профилактики инсульта, причем начинаться она должна практически сразу после развития церебральной катастрофы [5].

Одним из ведущих звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного эпизода независимо от причин его развития является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови, иногда вплоть до развития тромбоза или эмболии [6]. Системные воспалительные механизмы связаны с более высоким риском инсульта и сосудистых рецидивов после первого ишемического инсульта. В острую фазу ишемического инсульта вовлечены несколько воспалительных молекул, таких как цитокины (интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)), молекулы адгезии (молекула адгезии сосудистых клеток типа 1, молекула межклеточной адгезии типа 1 (ICAM-1)) и металлопротеиназы. Многие из этих молекул могут использоваться в качестве маркеров прогрессирования цереброваскулярной патологии [7].

Развитие пандемии COVID-19 привело к увеличению числа пациентов с сосудистым поражением головного мозга. По данным разных исследований, частота сосудистых поражений головного мозга на фоне COVID-19 составляет от 1 до 3% [8], хотя в ряде работ приводятся и более высокие значения. Китайские исследователи указывают частоту цереброваскулярных событий в диапазоне от 2 до 17%

Анна Николаевна Боголепова – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, рук. отдела когнитивных нарушений ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА России, Москва.

Светлана Валентиновна Заболотная – врач-невролог отдела госпитализации ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА России, Москва.

Контактная информация: Боголепова Анна Николаевна, annabogolepova@yandex.ru

[9–11]. По результатам одного из самых представительных на сегодняшний день метаанализов, включавшего данные 108 571 пациента с COVID-19, частота цереброваскулярной патологии составила до 8% [12]. При этом наиболее часто встречающейся формой поражения являлся ишемический инсульт [13].

Цереброваскулярные события, возникшие на фоне коронавирусной инфекции, ассоциированы с более длительным пребыванием в больнице, почти всегда связаны с острым респираторным дистресс-синдромом и худшим исходом [14]. До 38% от общего числа смертей у таких пациентов ассоциировано с цереброваскулярными нарушениями [13]. В большинстве исследований инсульты отмечались у пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, в основном с артериальной гипертензией, диабетом и перенесенным инсультом. В то же время в нескольких исследованиях были задокументированы цереброваскулярные события у пациентов в возрасте <50 лет без предшествующего сосудистого анамнеза, возникавшие в процессе течения вирусной инфекции [15]. SARS-CoV-2 вызывает повреждение сосудов головного мозга, значительно увеличивая риск мультифокальной церебральной ишемии или кровоизлияния, развитию которых также способствуют хронические постинфекционные осложнения, включая дисфункцию эндотелиального и гематоэнцефалического барьера и активацию провоспалительных цитокинов в головном мозге.

Одним из основных механизмов, лежащих в основе развития COVID-19, является эндотелиальная дисфункция, что даже позволяет говорить о COVID-19 как о сосудистом заболевании. Развитие эндотелиальной дисфункции вызывает нарушение метаболических процессов и перфузии. Возникают прокоагулянтные изменения гемостаза, нарушения регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудистой стенки. Считается, что эндотелиальная дисфункция является следствием непосредственной инвазии SARS-CoV-2 в клетки эндотелия, но она может быть связана и с другими причинами [16]. Эндотелиальная дисфункция может развиваться в результате провоспалительных и иммунологических изменений, возникающих на фоне основной инфекции. Сочетание COVID-19 с сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение и т.д., в значительной степени ухудшает ситуацию [17].

У больных, перенесших COVID-19, развивается коагулопатия. При анализе данных 47 910 пациентов с длительностью наблюдения от 14 до 110 дней после заражения вирусом было выявлено, что у 80% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, зафиксированы те или иные биохимические изменения. Прежде всего наблюдается повышение следующих 6 показателей: ИЛ-6, прокальцитонина, ферритина, С-реактивного белка, NT-proBNP (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретическо-

го пептида) и D-димера [18]. Следует отметить, что на фоне возникшей коагулопатии повышается риск как артериальной, так и венозной тромбоэмболии [19]. Однако механизм развития гиперкоагуляционной реакции остается не до конца ясным. Некоторые данные свидетельствуют о развитии синдрома системного воспалительного ответа у таких пациентов. Имеются веские доказательства того, что повышенная тяжесть заболевания и риск тромбоза неизменно связаны с более высоким уровнем С-реактивного белка, фибриногена и D-димера. Всё это, вероятно, является результатом эндотелиального воспаления, приводящего к повышенной продукции фактора Виллебранда и фактора VIII, а также других маркеров воспаления [20].

Взаимодействие SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2) вызывает подавление ренин-ангиотензиновой системы. Показано, что ACE2 играет важную роль в ренин-ангиотензиновой системе и, следовательно, в балансе уровней ACE1 и ангиотензина II. Истощение ACE2 вирусом SARS-CoV-2 способствует формированию дисбаланса ренин-ангиотензиновой системы, что может приводить к эндотелиальной дисфункции и впоследствии к ишемическому инсульту [21].

Основными отличиями коагулопатии при COVID-19 являются значительное повышение концентрации D-димера и фибриногена в сочетании с умеренным снижением количества тромбоцитов и незначительным увеличением протромбинового времени [22]. Возникающие сосудистые изменения могут способствовать повышенному риску образования тромбоза, приводящего к инсульту, даже у пациентов с легкими респираторными симптомами COVID-19 [23].

SARS-CoV-2 вызывает тяжелую воспалительную реакцию, которая может привести к нестабильности атеросклеротической бляшки и развитию дальнейших сосудистых осложнений, в том числе инсульта [24]. Поражение сердца является еще одним потенциальным механизмом, который может связывать COVID-19 с ишемическим инсультом. Миокардит, аритмия и гипотония как осложнения COVID-19 способствуют гипоперфузии головного мозга и, как следствие, развитию церебральной катастрофы [25]. Вирус потенциально может вызывать развитие васкулита из-за инфильтрации воспалительных клеток и местного некроза и даже прямого распространения на стенку сосуда [26]. В этой ситуации проведение вторичной профилактики инсульта у больных с цереброваскулярной патологией становится особенно актуальным. Основы медикаментозной вторичной профилактики инсульта включают гипотензивную терапию, антитромбоцитарную терапию с назначением антиагрегантов (используемых обычно при большинстве подтипов инсульта) либо антикоагулянтов, таких как варфарин или пероральные антикоагулянты прямого действия (в частности, при кардиоэмболическом инсульте), гиполипидемическую терапию (в основном статинами) и гликемический контроль для предотвращения микросо-

судистых осложнений сахарного диабета у отдельных категорий пациентов [27].

Наличие у пациентов с COVID-19 гиперкоагуляции и/или эндотелиальной дисфункции актуализирует вопрос об оптимальном антитромботическом режиме вторичной профилактики инсульта у этой категории больных [28]. На сегодняшний день вопрос о том, какой антитромботический препарат является оптимальным для вторичной профилактики инсульта, остается открытым.

Целесообразность использования антиагрегантов безусловно доказана. При анализе данных 287 исследований, включавших 135 000 пациентов, у которых сравнивалась антиагрегантная терапия с контролем, и 77 000 пациентов, которые получали различные схемы антитромбоцитарных препаратов, было выявлено следующее. В целом среди пациентов с высоким риском сосудистых событий назначение антитромбоцитарной терапии снижало риск любого из них примерно на 1/4; при этом риск нефатального инфаркта миокарда снизился на 1/3, нефатального инсульта – на 1/4, а смертность от сердечно-сосудистой патологии – на 1/6 (без видимого неблагоприятного воздействия на другие случаи смерти) [29].

Одним из хорошо изученных антитромбоцитарных препаратов является дипиридамо́л. Дипиридамо́л имеет несколько механизмов действия и в этом отношении отличается от многих других антиагрегантных препаратов. Основные эффекты дипиридамо́ла следующие: блокада фосфодиэстеразы цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) в тромбоцитах, предотвращение метаболизма аденозина и увеличение его количества, блокада фосфодиэстеразы цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат) в гладкомышечных клетках сосудов и, как следствие, антиагрегантный, сосудорасширяющий эффекты. Фосфодиэстеразы катализируют гидролиз циклических нуклеотидов. Существует 11 классов фосфодиэстераз (включающих более 60 различных изоформ) с различными эффектами в отношении цАМФ и цГМФ. Дипиридамо́л является основным ингибитором фосфодиэстеразы-5, имеющей большое клиническое значение при инсульте. Благодаря этому действию он имитирует многие характеристики оксида азота, в том числе снижает сосудистый тонус, проявляет умеренную антитромбоцитарную активность и эндотелийпротективное действие, которое подтверждается снижением уровня фактора Виллебранда [30]. Было установлено, что модуляторы цГМФ (дипиридамо́л) и цАМФ могут улучшать целостность гематоэнцефалического барьера, по крайней мере в экспериментальных исследованиях [30]. Препарат уменьшает адгезию и агрегацию тромбоцитов на эндотелии за счет снижения уровня фактора Виллебранда и повышения уровня активатора плазминогена, уменьшает образование коллагена сыворотки крови, адгезию лейкоцитов, снижает пролиферацию фибробластов, уменьшает количество клеток воспаления.

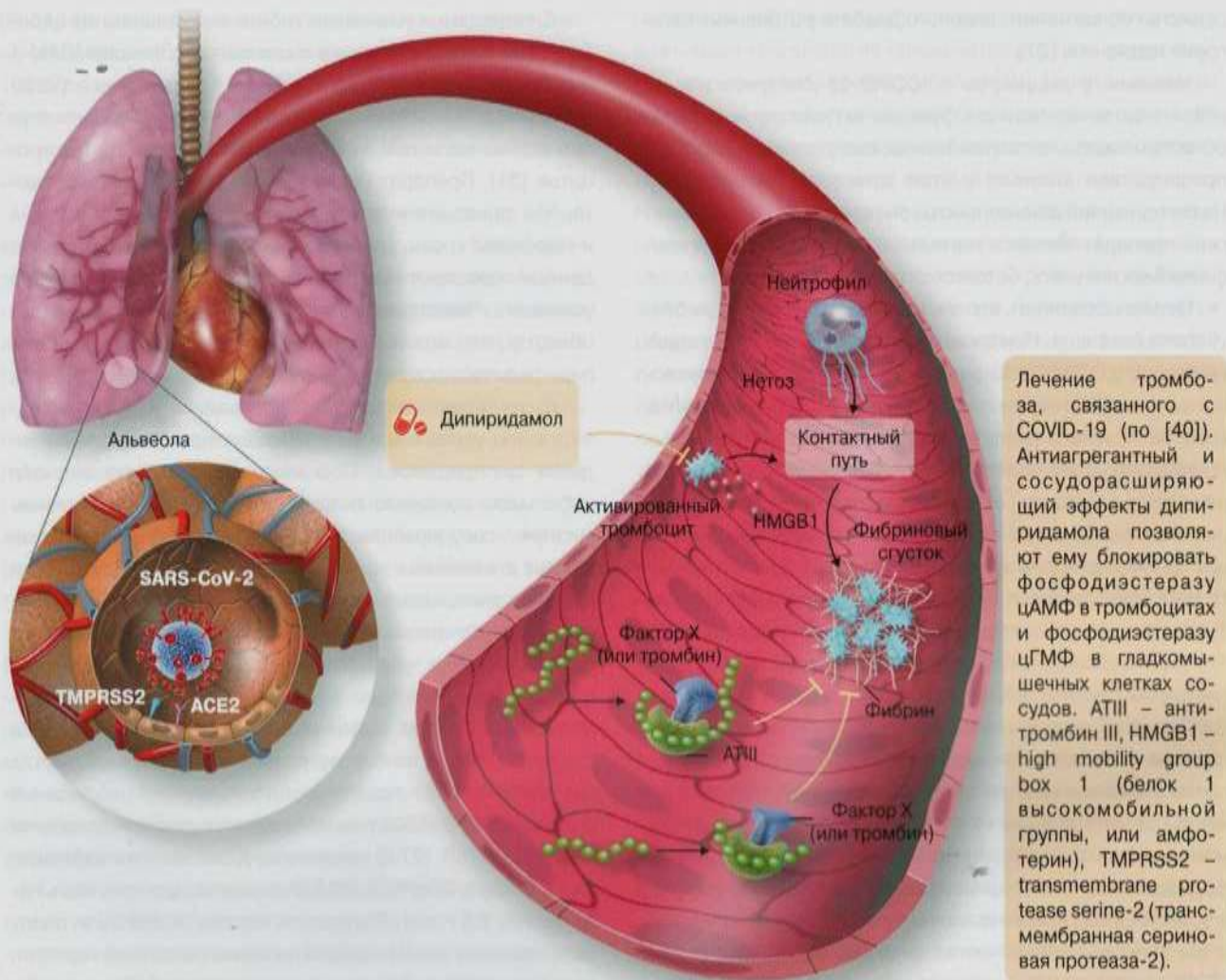
Дипиридамо́л уменьшает гибель эндотелиоцитов церебральных сосудов человека и снижает экспрессию ICAM-1 и матриксной металлопротеиназы-9 в модели кислородо- и глюкозодефицитного инсульта у животных, препятствуя процессам апоптоза нейронов и гиперактивации астроцитов [31]. Препарат увеличивает выработку оксида азота, что приводит к усилению активности ангиогенеза и перфузии крови в ишемизированных конечностях. Эти данные позволяют говорить о способности дипиридамо́ла усиливать и восстанавливать кровоток в ишемизированных областях, что может быть использовано при заболевании периферических артерий [32].

В экспериментальных исследованиях выявлено значительное увеличение мозгового кровотока на фоне введения дипиридамо́ла. Поскольку дипиридамо́л вызывал небольшое снижение потребления кислорода головным мозгом, сосудорасширяющий эффект препарата был связан с влиянием на уровень аденозина [33]. На фоне лечения дипиридамо́лом была продемонстрирована тенденция к улучшению антиагрегационной активности сосудистой стенки, что может свидетельствовать об ангиопротективном действии препарата [34]. Эффективность дипиридамо́ла при ведении больных с инсультом была подтверждена в многочисленных исследованиях, таких как ESPS-I (2500 пациентов; длительность наблюдения 2 года), ESPS-II (6602 пациента; длительность наблюдения 2 года), ESPRIT (2739 пациентов; длительность наблюдения 3,5 года), PRoFESS (20 332 пациента; длительность наблюдения 2,5 года). Результаты исследований были положены в основу рекомендаций по антиагрегантной терапии, согласно которым больным после некардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки рекомендована профилактика с применением либо ацетилсалициловой кислоты, либо комбинации дипиридамо́ла и ацетилсалициловой кислоты [35].

Дипиридамо́л одновременно влияет на продукцию ФНО- α и ИЛ-8, оказывая противовоспалительный эффект, что может рассматриваться как отдельное действие в профилактике инсульта [36].

В современную эпоху пандемии очень важна интерферониндуцирующая активность дипиридамо́ла [37]. Проведенные экспериментальные исследования показали, что на фоне приема дипиридамо́ла повышается уровень интерферонов и отмечается определенный противовирусный эффект. Применение препарата в профилактических целях позволило снизить заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в 2,66 раза, а у лиц групп риска – в 5 раз [37]. По данным кокрейновского обзора, защитная эффективность дипиридамо́ла против ОРВИ составила 49% (30–62%) во всех возрастных категориях при хорошем профиле безопасности [38].

В исследованиях *in vitro* дипиридамо́л подавлял репликацию SARS-CoV-2 и оказывал положительное влияние на



состояние легочной ткани (рисунок) [39, 40]. В клиническом наблюдении относительно небольшого числа пациентов (31 человек) было продемонстрировано значительное увеличение на фоне приема дипиридамола количества тромбоцитов и лимфоцитов и снижение уровня D-димера в сочетании с клиническим улучшением [41]. При анализе 462 историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и получавших дипиридамола, было отмечено достоверное уменьшение риска коагулопатии [42]. Противовирусное действие дипиридамола *in vitro*, а также его интерферендомодулирующее действие позволяют предположить, что препарат может потенцировать противовирусные реакции у пациентов с COVID-19. Сосудорасширяющий и эндотелиопротективный эффекты также являются безусловно полезными в терапии больных новой коронавирусной инфекцией [43]. Данные предварительных клинических исследований продемонстрировали существенные перспективы применения дипиридамола в лечении тяжелых пациентов с COVID-19 [44], что в настоящее время имеет большое практическое значение.

Список литературы

1. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. М.: Росстат; 2019. 170 с.
2. Kaur F, Greving JP, Takx RAP, de Jong HWAM, Schonewille WJ, Vos JA, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Kappelle LJ, Velthuis BK, Dankbaar JW; Dutch acute stroke study (DUST) investigators. Prediction of long-term recurrent ischemic stroke: the added value of non-contrast CT, CT perfusion, and CT angiography. *Neuroradiology* 2021 Apr;63(4):483-90.
3. Kolmos M, Christoffersen L, Kruse C. Recurrent ischemic stroke – a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2021 Aug;30(8):105935.
4. Максимова М.Ю. Современные возможности вторичной профилактики атеротромботического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(8):97-105.
5. Таирова Р.Т. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола для вторичной профилактики ишемического инсульта. *Consilium Medicum* 2017;19(2.3. Неврология и ревматология):15-8.
6. Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тюпюмова Е.А. Антиагрегантная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. *Медицинский совет* 2016;8:24-33.
7. Rodríguez-Yáñez M, Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Current Opinion in Neurology* 2008 Jun;21(3):353-7.

8. Заболотная С.В., Боголепова А.Н., Таирова Р.Т. COVID-19-ассоциированный инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(8-2):5-10.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* 2020;382(18):1708-20.
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Mar;323(11):1061-9.
11. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* 2020 Jul;71(15):762-8.
12. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke* 2021;16(2):137-49.
13. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology* 2020 Sep;5(3):279-84.
14. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2021 Jan;48(1):9-24.
15. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *The New England Journal of Medicine* 2020;382(20):e60.
16. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(6):93-9.
17. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 2020;314:58-62.
18. 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. *Research Square* 2021 Jan;2021.01.27.21250617.
19. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research* 2020;191:9-14.
20. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F, CRICS TRIGGERSEP Group. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* 2020;46(6):1089-98.
21. Goldberg MF, Goldberg MF, Cerejo R, Tayal AH. Cerebrovascular disease in COVID-19. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2020;41(7):1170-2.
22. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). Доступно по: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> Ссылка активна на 17.10.2021.
23. Fara MG, Stein LK, Skliut M, Morgello S, Fifi JT, Dharmoon MS. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 Aug;18(8):2031-3.
24. Mohamud AY, Griffith B, Rehman M, Miller D, Chebl A, Patel SC, Howell B, Kole M, Marin H. Intraluminal carotid artery thrombus in COVID-19: another danger of cytokine storm? *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2020 Sep;41(9):1677-82.
25. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2020;31(5):1003-8.
26. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Brà C, Vogrig A. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *Journal of Neurology* 2020;267(8):2185-92.
27. Kim AS. Medical management for secondary stroke prevention. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2020 Apr;26(2):435-56.
28. Vahabzad F, Sharifian Dorche M, Mohammadi P, Khatibi K, Mowla A. COVID-19-related acute ischemic stroke in young adults: what is the optimal antithrombotic regimen for secondary prevention? *Journal of Neurology Research* 2020 Oct;10(5):203-6.
29. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal* 2002 Jan;324(7329):71-86.
30. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *International Journal of Stroke* 2015 Jun;10(4):469-78.
31. Lana D, Melani A, Pugliese AM, Cipriani S, Nosi D, Pedata F, Giovannini MG. The neuron-astrocyte-microglia triad in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion: protective effect of dipyridamole. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014 Nov;6:322.
32. Venkatesh PK, Pattillo CB, Branch B, Hood J, Thoma S, Illum S, Pardue S, Teng X, Patel RP, Kevil OG. Dipyridamole enhances ischaemia-induced arteriogenesis through an endocrine nitrite/nitric oxide-dependent pathway. *Cardiovascular Research* 2010 Mar;85(4):661-70.
33. Heistad DD, Marcus ML, Gourley JK, Busija DW. Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow. *The American Journal of Physiology* 1981 May;240(5):H775-80.
34. Танашян М.М., Домашенко М.А. Дипиридабол в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Нервные болезни* 2012;3:27-30.
35. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2018;(6):7-122.
36. Al-Bahrani A, Taha S, Shaath H, Bakhiet M. TNF-alpha and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents. *Current Neurovascular Research* 2007 Feb;4(1):31-7.
37. Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. *Consilium Medicum* 2016;18(12):80-7.
38. Jefferson TO, Tyrrel D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;(3):CD002743.
39. Liu X, Li Z, Liu S, Chen Z, Sun J, Zhao Z, Huang Y, Zhang Q, Wang J, Shi Y, Xu Y, Xian H, Fang R, Bai F, Ou C, Xiong B, Lew AM, Cui J, Huang H, Zhao J, Hong X, Zhang Y, Zhou F, Luo H. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *medRxiv* 2020.02.27.20027557.
40. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circulation Research* 2020 Jul;127(4):571-87.
41. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, Zhang Q, Wei Y, Wang X, Huang YY, Shi Y, Xu Y, Xian H, Bai F, Ou C, Xiong B, Lew AM, Cui J, Fang R, Huang H, Zhao J, Hong X, Zhang Y, Zhou F, Luo HB. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta pharmaceutica Sinica. B.* 2020;10(7):1205-15.
42. Kalayoglu Besik S, Ozbalak M, Tor YB, Alibeyoglu A, Kose M, Şenkal N, Cagatay A, Erelel M, Gul A, Esen F, Umman S, Isoglu Alkoclar U, Tukek T. Dipyridamole added to anticoagulant

prophylaxis: decline in poor outcome of clinically severe ill COVID-19 patients [abstract]. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2020;4(Suppl 1):PB/CO01. Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/dipyridamole-added-to-anticoagulant-prophylaxis-decline-in-poor-outcome-of-clinically-severe-ill-covid-2019-patients/> Accessed 2021 Oct 17.

43. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020;120(8-2):58-64.

44. Aliter KF, Al-Horani RA. Potential therapeutic benefits of dipyridamole in COVID-19 patients. *Current Pharmaceutical Design* 2021;27(6):866-75.

Secondary Prevention of Ischaemic Stroke in the COVID-19 Era

A.N. Bogolepova and S.V. Zabolotnaya

Cerebrovascular pathology is one of the most serious issues of current healthcare. Recurrent stroke makes up almost one quarter of all cases of acute cerebrovascular disease, and define the long-term prognosis to a great extent. Stroke recurrence is often the cause of death in patients with cerebrovascular disease. The COVID-19 pandemic has led to a further increase in the number of patients with vascular brain injury. SARS-CoV-2 causes vascular injury in the brain, leading to a significant increase in the risk of multifocal cerebral ischaemia. Coagulopathy and endothelial dysfunction can be identified as main pathogenetic mechanisms which require appropriate therapeutic interventions. In this case, therapy with dipyridamole can be recommended. Dipyridamole not only has marked antiplatelet and vasodilatory effects, but also exhibits endothelium-protective and antiviral activity.

Key words: ischaemic stroke, secondary prevention, dipyridamole, COVID-19.

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант^{1, 2}

Вазодилатирующее средство^{1, 2}



Предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, образование тромбов^{1, 2, 3}



Обладает сосудорасширяющим эффектом^{1, 2}



Улучшает микроциркуляцию^{1, 2}

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40²

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25, Курантил® N 75 (МНН: дипиридамоЛ). Показания к применению: вторичная профилактика ишемического инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу (в виде монотерапии или в сочетании с АСК); профилактика тромбозов после операции по замене сердечного клапана (в дополнение к пероральным антикоагулянтам). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия; коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст. Побочное действие: нечасто: тахикардия, снижение АД, чувство жара, головная боль, рвота, диарея, тошнота; головокружение, мышечная боль; редко: аллергические реакции (преходящая кожная сыпь, крапивница); частота неизвестна: тромбоцитопения, усиление проявлений ИБС, стенокардия, инфаркт миокарда, повышение склонности к кровотечениям во время или после хирургических вмешательств, бронхоспазм. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: кофе, чай, препараты кофеина могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола; при одновременном применении антиагрегантное действие дипиридамола, антикоагулянтов и других антиагрегантных препаратов, в т.ч. АСК и клопидогрела, может потенцироваться; дипиридамоЛ может усиливать действие гипотензивных препаратов; дипиридамоЛ может вызвать незначительное повышение всасывания дигоксина. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Курантил® N 25 (П N013897/01-300321) и Курантил® N 75 (П N013899/01-290321), размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>. Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 25 (П N013897/01-300321).

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Курантил® N 75 (П N013899/01-290321).

3. Mihata J. et al. Platelet Function Studies in Coronary Artery Disease. X. Effect of Dipyridamole. The American Journal of Cardiology 1981; 47: 1111-1114.

©ОО «Берлин-Хем/А. Менарини».

123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU-Car-08-2021-V1-print Одобрено 05.2021. Годен до 05.2023

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Когнитивные нарушения и синдром хронической усталости

Н.В. Пизова, А.В. Пизов

Представлены данные о синдроме хронической усталости (СХУ) как о серьезном заболевании, указаны его распространенность, факторы риска, клинические проявления. Перечислены основные клинические симптомы, которые должны сохраняться в течение >6 мес подряд для постановки этого диагноза. Приведены результаты различных исследований по изучению СХУ у пациентов после COVID-19. Отмечено, что в последние годы сообщается об увеличении числа пациентов с когнитивными симптомами, не связанными с деменцией. Приведено определение функционального когнитивного расстройства, встречающегося в клинической практике. Представлены данные о когнитивных симптомах, отмечающихся у пациентов с СХУ, таких как снижение памяти, нарушение внимания, трудности с поиском слов и др. Варианты лечения СХУ включают применение фармацевтических препаратов, психологическую терапию и программы физических упражнений. Отдельное место отведено применению идебенона, его механизму действия и терапевтическим эффектам. Одним из препаратов, содержащих идебенон, на российском рынке является Нобен.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, когнитивные расстройства, диагностика, лечение, идебенон.

Синдром хронической усталости (СХУ) – это инвалидирующее клиническое состояние, характеризующееся необъяснимой и стойкой усталостью после физических нагрузок, которое сопровождается множеством симптомов, связанных с когнитивной, иммунологической, эндокринологической и автономной дисфункцией [1, 2]. Расчетная распространенность СХУ оценивается в 0,1–0,5% [3, 4]. В недавнем обзоре литературы по СХУ, опубликованном Институтом медицины США, было подсчитано, что от 836 000 до 2,5 млн. американцев страдают СХУ, что приводит к ежегодным финансовым затратам в диапазоне от 17 до 24 млрд. долл. в год [5]. Индивидуальные потери составляют примерно 20 000 долл. в год на семью, а уровень безработицы среди тех, кто страдает этим патологическим состоянием, составляет от 35 до 69% [5].

Синдром хронической усталости определяется наличием необъяснимой стойкой и рецидивирующей хронической усталости, которая не проходит после отдыха, что приводит к значительному снижению качества жизни [6–8]. Одновременно должны присутствовать >4 из следующих 8 симптомов, которые должны сохраняться в течение >6 мес подряд: нарушение памяти или концентрации внимания; фарингит; болезненные при пальпации шейные или подмышечные лимфоузлы; болезненность или скованность мышц; болезненность суставов (без покраснения или опухания); вновь

возникшая головная боль или изменение ее характеристик (тип, тяжесть); сон, не приносящий ощущения восстановления (свежести, бодрости); усугубление усталости вплоть до изнеможения после физического или умственного усилия, продолжающееся более 24 ч.

Этиология СХУ еще полностью не выяснена, но, вероятно, ее происхождение гетерогенно [9, 10]. Утомляемость может возникать при психических расстройствах [11], а также у пациентов с неврологическими заболеваниями, такими как фибромиалгия, онкологические, воспалительные заболевания кишечника и различные аутоиммунные заболевания [12, 13]. Среди этих групп пациентов усталость, связанная с болезнью, может выявляться с частотой до 90% [12, 14].

Заболевание преимущественно поражает взрослых, с пиковым возрастом начала от 20 до 45 лет. Несмотря на то что клинические признаки заболевания четко установлены в рамках принятых диагностических критериев, диагноз СХУ по-прежнему является диагнозом исключения [6]. Отмечено, что СХУ чаще встречается у женщин, чем у мужчин [15, 16].

Синдром хронической усталости может наблюдаться после различных вирусных и бактериальных инфекций [9]. Также существует связь между СХУ и депрессией [17–19].

Продолжительные исследования, в которых отслеживаются симптомы у пациентов после COVID-19 в течение >6 мес, только появляются, поскольку COVID-19 всё еще представляет собой относительно новое и сложное заболевание с множеством исходов. Жалобы на усталость являются одними из наиболее частых у людей, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. В ранних отчетах о клинических характеристиках инфицированных лиц жалобы на усталость встречались в 44–69,6% случаев [20–22]. В дальнейших исследованиях наличие такой жа-

Наталья Вячеславовна Пизова – докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО “Ярославский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

Александр Витальевич Пизов – канд. биол. наук, доцент кафедры медицины ФГБОУ ВО “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского”.

Контактная информация: Пизова Наталья Вячеславовна, pizova@yandex.ru

лобы выявлялось у 34–46% инфицированных SARS-CoV-2 [23–26]. Высказываются предположения, что SARS-CoV-2 может вызывать синдром "поствирусной усталости" [9, 27]. В одном из отчетов по оценке долгосрочных последствий эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome, SARS), вызванного коронавирусом SARS-CoV, указывалось, что часть пациентов из Торонто (Канада) имели стойкую усталость, диффузную миалгию, слабость и депрессию через 1 год после перенесенной острой болезни и не могли вернуться к работе [28]. В аналогичном исследовании среди 233 пациентов из Гонконга, переживших SARS, более 40% респондентов сообщили о проблеме хронической усталости через 40 мес после заражения [29]. В ирландском исследовании, включавшем 128 пациентов, выздоровевших после острой фазы COVID-19 (половине из них потребовалась госпитализация), 52% респондентов сообщили о стойкой "поствирусной усталости" в среднем через 10 нед после появления первых симптомов COVID-19 и 31% из них не смогли вернуться к работе [30].

Американский инфекционист А. Fauci отметил, что некоторые симптомы у пациентов после COVID-19, такие как трудности с концентрацией внимания ("мозговой туман") и утомляемость, наводят на мысль о СХУ (цит. [31]). По данным исследования, проведенного в Великобритании, 10% пациентов, у которых был положительный результат теста на COVID-19, оставались нездоровыми более чем через 3 нед после тестирования [32]. В исследовании отмечается, что глубокий и продолжительный характер усталости у некоторых пациентов с постострым COVID-19 имеет общие черты с СХУ, описанным после других серьезных инфекций, включая SARS, MERS (Middle East respiratory syndrome – ближневосточный респираторный синдром) и внебольничную пневмонию. Исследование китайских специалистов, включавшее большую когорту пациентов с COVID-19 ($n = 1733$), выписанных из больницы (Ухань), показало, что 76% из них имели по крайней мере один стойкий симптом через 6 мес после первоначального заболевания COVID-19 [33]. Наиболее частыми симптомами, о которых сообщалось, были утомляемость или мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%), тревога или депрессия (23%), которые часто встречаются при СХУ. По данным международного интернет-опроса 3762 человек в возрасте от 30 до 59 лет, у которых были отсроченные проблемы после COVID-19, через 6 мес после заражения испытывали утомляемость более 75% лиц, недомогание после физической нагрузки – более 69% и когнитивную дисфункцию ("мозговой туман") – более 52% [34]. Эти симптомы служат основными проявлениями СХУ. В немецком исследовании, в которое было включено 42 пациента в возрасте от 22 до 62 лет, перенесших COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести, через 6 мес после первоначальной инфекции SARS-CoV-2 симптомы хронической усталости при-

существовали у всех 42 пациентов, в том числе когнитивные нарушения ($n = 40$), головная боль ($n = 38$) и боль в мышцах ($n = 35$) [35].

Практикующие врачи в последние годы сообщают об увеличении числа пациентов с когнитивными симптомами, не связанными с деменцией [36–38]. Примечательно, что ряд доброкачественных когнитивных симптомов испытывают от 5 до 32% здоровых молодых людей [39]. Термин "функциональное когнитивное расстройство" (англ. functional cognitive disorder), или "расстройство функциональной памяти", был предложен для описания субъективного переживания когнитивной дисфункции в отсутствие основной патологии головного мозга [40–43]. Важно отметить, что СХУ также связан с субъективными когнитивными проблемами, иногда называемыми "мозговым туманом" [41, 44–46].

Пациенты с СХУ часто испытывали когнитивные симптомы, включая снижение памяти, нарушение внимания и трудности с поиском слов и рассуждением [47–58]. Доля таких пациентов колеблется от 70 до 90% [47–50]. Когнитивные трудности у людей с СХУ встречались чаще, чем у здоровых [49, 59]. Сопутствующая усталость [50, 60, 61], депрессия [48, 50, 60–62], тревога [48, 53, 60, 62] и боль [51] способствовали развитию когнитивных симптомов, но не полностью объясняли их тяжесть [48].

При СХУ часто сообщалось, что рабочая память была нарушена только при выполнении более сложных задач, и эта закономерность объяснялась недостаточным вниманием и медленной обработкой информации [53, 56, 63–65]. Регистрация и консолидация памяти были преимущественно нарушены по сравнению с извлечением из памяти, что могло отражать нарушение сбора и кодирования информации из-за отвлечения внимания [53, 66]. В некоторых исследованиях описывалось преобладающее нарушение вербальной памяти по сравнению со зрительной [50, 67–69]. Однако в других исследованиях отмечалось, что были затронуты как вербальные, так и зрительные модальности [70, 71], в то время как некоторые авторы не смогли продемонстрировать значительного нарушения какой-либо модальности памяти [72–76]. Свидетельства относительно измененной беглости речи противоречивы: в одних исследованиях сообщается об имеющихся многообразных нарушениях [77–79], в других были выявлены только выборочные отклонения [80], а в третьих, по существу, отмечалась нормальная работоспособность [81–83].

Варианты лечения когнитивных расстройств при СХУ включают применение фармакологических препаратов, психологическую терапию и программы физических упражнений [84].

Что касается фармакологического подхода к лечению СХУ, то в единственном систематическом обзоре были определены 20 лекарственных препаратов из 26 исследований, при этом в 18 исследованиях применялись критерии Фукуды [85]. В соответствующих исследовательских груп-

пах было показано, что 11 лекарств были либо незначительно, либо умеренно эффективными. Из этих 11 препаратов 6 привели к значительному снижению утомляемости. В эту группу вошли препараты, которые отдельно изучались в клинических исследованиях, такие как декстроамфетамин и нефазодон, оба с неудовлетворительными результатами [86, 87]. В число других препаратов, включенных в систематический обзор, входили ринтатолимод, ацетил-L-карнитин и внутривенный иммуноглобулин. Для каждого из них были проведены отдельные исследования, в которых сообщалось об улучшении в отношении тяжелых симптомов, особенно утомляемости и когнитивных нарушений [88–91]. Однако, как указывалось выше, ни один из них не имел достаточной доказательной базы, чтобы стать "золотым стандартом" фармакологического лечения СХУ.

При симптоматическом лечении в проведенных исследованиях получены различные результаты по тем или иным лекарственным средствам. Ключевая роль антиоксидантов и препаратов с комплексным, поливалентным действием в лечении и профилактике многих хронических заболеваний хорошо известна. В их число входит идебенон – ноотроп с доказанной активностью в отношении ряда молекулярных путей в клетке [92]. Идебенон был синтезирован в Японии в 1980-х годах, он является аналогом кофермента Q_{10} , липофильного переносчика электронов и эндогенного антиоксиданта, обнаруженного во всех клеточных митохондриальных мембранах [93, 94]. Коэнзим Q_{10} плохо растворяется в водных растворах. Серия короткоцепочечных аналогов коэнзима Q_{10} была синтезирована с целью улучшения фармакокинетики для лечения различных заболеваний [95–97]. Идебенон (2-(10-гидроксидецил)-5,6-диметокси-3-метилциклогекса-2,5-диен-1,4-дион) – один из таких хинонов, разработанный в Японии в 1980-х годах для лечения нейродегенеративных патологий [97]. В одном из проведенных исследований идебенон оказался самым активным из 70 протестированных родственных хинонов [96].

Идебенон действует как переносчик электронов в митохондриальной цепи, тем самым облегчая выработку аденозинтрифосфата. Препарат замедляет перекисное окисление липидов, предохраняя мембраны нейронов и митохондрий от повреждений. Коэнзим Q_{10} является одним из компонентов электронтранспортной цепи, расположенной в пределах внутренней митохондриальной мембраны. Он принимает электроны от комплекса I (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза) и комплекса II (сукцинатдегидрогеназа) для последующей передачи комплексу III (убихинон-цитохром-с-редуктаза), что лежит в основе окислительного фосфорилирования, особенно значимого для поддержания функций таких энергозависимых органов, как головной мозг, сердце, мышцы [98, 99].

Учитывая механизм действия, идебенон использовался для лечения нейродегенеративных заболеваний и митохондриальных болезней [100]. Всё больше данных указывает

на то, что митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в патофизиологических механизмах наиболее распространенного нейродегенеративного заболевания – болезни Альцгеймера [101]. Доклинические исследования показали, что идебенон обеспечивает защиту против нейротоксичности, вызванной β -амилоидом, как *in vitro*, так и *in vivo* [102]. В клинических исследованиях были отмечены нейропротективные эффекты идебенона у пациентов с болезнью Альцгеймера [103]. В одном из исследований было продемонстрировано, что когнитивный статус пациентов с цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями может заметно улучшиться после лечения идебенонем [104]. В раннем двойном слепом исследовании с умеренным количеством пациентов ($n = 102$) было обнаружено статистически значимое улучшение памяти, внимания и поведения [105]. Еще в нескольких исследованиях также были получены положительные результаты [106–108]. Однако, с учетом большого разброса результатов, полученных в этих и других (в том числе плацебоконтролируемых) исследованиях [109], эффекты идебенона у пациентов с болезнью Альцгеймера требуют дальнейшего изучения.

Недавние исследования показали возможность применения идебенона для лечения или профилактики атеросклероза, что достигается путем улучшения митохондриальной дисфункции в эндотелиальных клетках [110, 111]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что помимо благоприятного воздействия на окислительные внутриклеточные процессы и стимуляции образования нейротрофических факторов идебенон также нормализует уровень ацетилхолина в различных областях головного мозга и обладает свойствами дезагреганта, что оказывает дополнительное положительное влияние при когнитивных нарушениях на фоне хронической сосудистой недостаточности [112, 113].

Идебенон хорошо переносится даже в суточных дозах 1000–2000 мг и демонстрирует линейную фармакокинетику после однократного или многократного перорального приема [114]. Уже миллионы людей в разных странах принимали идебенон в рамках клинических исследований или в качестве одобренного лекарственного средства [98].

Единственным препаратом на основе идебенона в настоящее время на российском рынке является Нобен [115]. С первых дней приема он оказывает антиастеническое, психостимулирующее и антидепрессивное действие, а ноотропный эффект реализуется несколько позднее, через 3–4 нед приема. Нобен принимается внутрь, после еды, по 1 капсуле (30 мг) 2–3 раза в сутки, последний прием – не позднее 17 ч. Эффективность и безопасность Нобена продемонстрированы во многих российских исследованиях [116–120].

Таким образом, учитывая механизмы действия Нобена (идебенона) и его положительное влияние на такие составляющие СХУ, как снижение памяти и внимания, астенические расстройства, эмоциональная лабильность, тревож-

ные нарушения, препарат может быть рекомендован для использования в комплексной терапии СХУ.

Существуют и другие исследования и обзоры фармакологических и нефармакологических подходов к лечению СХУ, большинство из которых направлено на уменьшение воспаления и окислительного стресса с целью облегчения симптомов заболевания [13, 121–126].

Когнитивно-поведенческая терапия и дифференцированная лечебная физкультура – одни из немногих вмешательств, которые показали себя полезными для улучшения качества жизни, но остаются спорными с точки зрения влияния на основные симптомы СХУ [127, 128].

Проспективные исследования различной продолжительности показали, что, хотя у 17–64% пациентов с СХУ со временем на фоне лечения наблюдается улучшение, полностью выздоравливают лишь менее 10% лиц, а еще у 10–20% состояние за период наблюдения ухудшается [129]. Пожилой возраст, более длительная продолжительность заболевания, тяжесть проявлений утомляемости, сопутствующие психические заболевания и плохое физическое состояние – вот некоторые факторы риска, ухудшающие прогноз пациента [130].

Синдром хронической усталости остается серьезной проблемой для биомедицинского сообщества. Из-за неясной этиологии, диагностической неопределенности и гетерогенности СХУ на сегодняшний день в клинической практике нет установленных рекомендаций по лечению этого состояния. Дополнительные знания о психонейробиологии СХУ и естественном течении болезни необходимы для улучшения ее понимания и разработки более эффективных методов лечения, которые могли бы значительно улучшить качество жизни пациентов и привести к восстановлению их работоспособности в кратчайшие сроки.

Список литературы

- Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open* 2014 Feb;4(2):e003973.
- Carruthers BM, Jain AK, De Merleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lehrner AM. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003 Dec;11(1):7-115.
- Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS, Speight N, Stewart JM, Vallings R, Rowe KS. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer. *Frontiers in Pediatrics* 2017 Jun;5:121.
- Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS, Morrissey M, Devlin R. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Population Health Metrics* 2007 Jun;5:1-10.
- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness*. Washington, DC: National Academies Press; 2015. doi: 10.17226/19012.
- Cortés Rivera M, Mastrorandi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a comprehensive review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2019 Aug;9(3):91.
- Bested AC, Marshall LM. Review of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Reviews on Environmental Health* 2015;30(4):223-49.
- Nacul L, Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Lacerda EM. Differing case definitions point to the need for an accurate diagnosis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* 2017;5(1):1-4.
- Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain, Behavior, and Immunity* 2012 Jan;26(1):24-31.
- Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annual Review of Medicine* 1998;49:1-13.
- Mariman A, Delesie L, Tobback E, Hanoulle I, Sermijn E, Vermeir P, Pevenagie D, Vogelaers D. Undiagnosed and comorbid disorders in patients with presumed chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 2013 Nov;75(5):491-6.
- Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in healthy and diseased individuals. *The American Journal of Hospice & Palliative Care* 2014 Aug;31(5):562-75.
- Bjerkklund G, Dadar M, Pen JJ, Chirumbolo S, Aaseth J. Chronic fatigue syndrome (CFS): suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019 Jan;109:1000-7.
- Morrow GR. Cancer-related fatigue: causes, consequences, and management. *The Oncologist* 2007;12(Suppl 1):1-3.
- Faro M, Sáez-Francás N, Castro-Marrero J, Aliste L, Fernández de Sevilla T, Alegre J. Gender differences in chronic fatigue syndrome. *Reumatología Clínica* 2016 Mar-Apr;12(2):72-7.
- Ter Wolbeek M, van Doornen LJ, Kavelaars A, van de Putte EM, Schedlowski M, Heijnen CJ. Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severely fatigued adolescents. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007 Nov;21(8):1063-74.
- Kruesi MJ, Dale J, Straus SE. Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1989 Feb;50(2):53-6.
- Taerk GS, Toner BB, Salt IE, Garfinkel PE, Ozersky S. Depression in patients with neuromyasthenia (benign myalgic encephalomyelitis). *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 1987;17(1):49-56.
- Cope H, Mann A, David A, Pelosi A. Predictors of chronic "postviral" fatigue. *The Lancet* 1994 Sep;344(8926):864-8.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang X, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020 Feb;395(10223):497-506.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Mar;323(11):1061-9.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020 Feb;368:m606.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Jul;75(7):1730-41.
- Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, Chen H, Wang D, Liu N, Liu D, Chen G, Zhang Y, Li D, Li J, Lian H, Niu S, Zhang L, Zhang J. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *The Journal of Infection* 2020 Apr;80(4):401-6.
- Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, Zhang J, Zhao C. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2020 Oct;92(10):1902-14.
- Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family Medicine and Community Health* 2020 Apr;8(2):e000406.

27. Wilson C. Concern coronavirus may trigger post-viral fatigue syndromes. *New Scientist* 2020 Apr;246(3278):10-11.
28. Møldrupsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurology* 2011 Mar;11:37.
29. Lam MHB, Wing YK, Yu MWM, Leung CM, Ma RCW, Kong APS, So WY, Fong SYY, Lam SP. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Archives of Internal Medicine* 2009 Dec;169(22):2142-7.
30. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, O'Connor L, Leavy D, O'Brien K, Dowds J, Sugrue JA, Hopkins D, Martin-Loeches I, Cheealigh CN, Nadarajan P, McLaughlin AM, Bourke NM, Bergin C, O'Farrelly C, Bannan C, Conlon N. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020 Nov;15(11):e0240784.
31. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID "Long Haulers". *Harvard Health Letter*. 2018. Available from: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173> Accessed 2021 Sep 17.
32. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020 Aug;370:m3026.
33. Huang C, Huang L, Wang Y, Xia Li, 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.
34. 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.
35. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Zoller T, Steinbeis F, Haffke M, Rudolf G, Heidecker B, Volk HD, Skurk C, Paul F, Bellmann-Strobl J, Scheibenbogen C. Chronic COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv* 2021 Feb. doi: 10.1101/2021.02.06.21249256.
36. Menon R, Larner AJ. Use of cognitive screening instruments in primary care: the impact of national dementia directives (NICE/SCIE, National Dementia Strategy). *Family Practice* 2011 Jun;28(3):272-6.
37. Larner A. Impact of the National Dementia Strategy in a neurology-led memory clinic: 5-year data. *Clinical Medicine (London, England)* 2014 Apr;14(2):216.
38. Bell S, Harkness K, Dickson JM, Blackburn D. A diagnosis for £55: what is the cost of government initiatives in dementia case finding. *Age & Ageing* 2015 Mar;44(2):344-5.
39. Teodoro T, Edwards MJ, Isaacs JD. A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2018 Dec;89(12):1308-19.
40. Pennington C, Hayre A, Newson M, Coulthard E. Functional cognitive disorder: a common cause of subjective cognitive symptoms. *Journal of Alzheimers Disease* 2015 Sep;48 (Suppl 1):S19-24.
41. Stone J, Pal S, Blackburn D, Reuber M, Thekkumpurath P, Carson A. Functional (psychogenic) cognitive disorders: a perspective from the neurology clinic. *Journal of Alzheimers Disease* 2015 Sep;48(Suppl 1):S5-17.
42. Delis DC, Wetter SR. Cogniform disorder and cogniform condition: proposed diagnoses for excessive cognitive symptoms. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2007 Jun;22(5):589-604.
43. Schmidtke K, Pohlmann S, Metternich B. The syndrome of functional memory disorder: definition, etiology, and natural course. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2008 Dec;16(12):981-8.
44. Griem J, Stone J, Carson A, Kopelman MD. Psychologic/functional forms of memory disorder. *Handbook of Clinical Neurology* 2016;139:407-17.
45. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2009 May;35(2):299-311.
46. Cvejic E, Birch RC, Vollmer-Conna U. Cognitive dysfunction in chronic fatigue syndrome: a review of recent evidence. *Current Rheumatology Reports* 2016 May;18(5):24.
47. Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1996 Jan-Feb;58(1):38-49.
48. McDonald E, Cope H, David A. Cognitive impairment in patients with chronic fatigue: a preliminary study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993 Jul;56(7):812-5.
49. Smith AP, Behan PO, Bell W, Millar K, Bakheit M. Behavioural problems associated with the chronic fatigue syndrome. *British Journal of Psychology* 1993 Aug;84(Pt 3):411-23.
50. Vercoulen JH, Bazelmans E, Swanink CM, Galama JM, Fennis JF, van der Meer JW, Bleijenberg G. Evaluating neuropsychological impairment in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1998 Apr;20(2):144-56.
51. Schmalzing KB, Betterton KL. Neurocognitive complaints and functional status among patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Quality of Life Research* 2016 May;25(5):1257-63.
52. Lakein DA, Fantie BD, Grafman J, Ross S, O'Fallon A, Dale J, Straus SE. Patients with chronic fatigue syndrome and accurate feeling-of-knowing judgments. *Journal of Clinical Psychology* 1997 Nov;53(7):635-45.
53. Michiels V, de Gucht V, Cluydts R, Fischler B. Attention and information processing efficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1999 Oct;21(5):709-29.
54. Thomas M, Smith A. An investigation into the cognitive deficits associated with chronic fatigue syndrome. *The Open Neurology Journal* 2009 Feb;3:13-23.
55. Ickmans K, Meeus M, Kos D, Clarys P, Meersdom G, Lambrecht L, Pattyn N, Nijs J. Cognitive performance is of clinical importance, but is unrelated to pain severity in women with chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology* 2013 Oct;32(10):1475-85.
56. Joyce E, Blumenthal S, Wessely S. Memory, attention, and executive function in chronic fatigue syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1996 May;60(5):495-503.
57. Metzger FA, Denney DR. Perception of cognitive performance in patients with chronic fatigue syndrome. *Annals of Behavioral Medicine* 2002 Spring;24(2):106-12.
58. Schmalzing KB, Lewis DH, Fiedelak JI, Mahurin R, Buchwald DS. Single-photon emission computerized tomography and neurocognitive function in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine* 2003 Jan-Feb;65(1):129-36.
59. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology* 2004 Apr;10(2):53-8.
60. Cope H, Pernet A, Kendall B, David A. Cognitive functioning and magnetic resonance imaging in chronic fatigue. *The British Journal of Psychiatry* 1995 Jul;167(1):86-94.
61. Attree EA, Arroll MA, Dancy CP, Griffith C, Bansal AS. Psychosocial factors involved in memory and cognitive failures in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Psychology Research and Behavior Management* 2014 Feb;7:67-76.
62. Gotts ZM, Ellis JG, Deary V, Barclay N, Newton JL. The association between daytime napping and cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2015 Jan;10(1):e0117136.
63. Dobbs BM, Dobbs AR, Kiss I. Working memory deficits associated with chronic fatigue syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2001 Mar;7(3):285-93.
64. DeLuca J, Christodoulou C, Diamond BJ, Rosenstein ED, Kramer N, Natelson BH. Working memory deficits in chronic fatigue syndrome: differentiating between speed and accuracy of information

- processing. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004 Jan;10(1):101-9.
65. Marshall PS, Forstot M, Callies A, Peterson PK, Schenck CH. Cognitive slowing and working memory difficulties in chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine* 1997 Jan-Feb;59(1):58-66.
 66. Sandman CA, Barron JL, Nackoul K, Goldstein J, Fidler F. Memory deficits associated with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Biological Psychiatry* 1993 Apr-May;33(8-9):618-23.
 67. Riccio M, Thompson C, Wilson B, Morgan DJ, Lant AF. Neuropsychological and psychiatric abnormalities in myalgic encephalomyelitis: a preliminary report. *British Journal of Clinical Psychology* 1992 Feb;31(1):111-20.
 68. Neu D, Kajosch H, Peigneux P, Verbanck P, Linkowski P, Le Bon O. Cognitive impairment in fatigue and sleepiness associated conditions. *Psychiatry Research* 2011 Aug;189(1):128-34.
 69. Claypoole KH, Noonan C, Mahurin RK, Goldberg J, Erickson T, Buchwald D. A twin study of cognitive function in chronic fatigue syndrome: the effects of sudden illness onset. *Neuropsychology* 2007 Jul;21(4):507-13.
 70. Michiels V, Cluydts R, Fischler B, Hoffmann G, Le Bon O, De Meirleir K. Cognitive functioning in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1996;18:666-77.
 71. Constant EL, Adam S, Gillain B, Lambert M, Masquelier E, Seron X. Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome compared to those with major depressive disorder and healthy controls. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2011 May;113(4):295-302.
 72. Wearden A, Appleby L. Cognitive performance and complaints of cognitive impairment in chronic fatigue syndrome (CFS). *Psychological Medicine* 1997 Jan;27(1):81-90.
 73. Grafman J, Schwartz V, Dale JK, Scheffers M, Houser C, Straus SE. Analysis of neuropsychological functioning in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993 Jun;56(6):684-9.
 74. Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences. *Archives of Neurology* 1997 Nov;54(11):1372-6.
 75. Tiersky LA, Matheis RJ, Deluca J, Lange G, Natelson BH. Functional status, neuropsychological functioning, and mood in chronic fatigue syndrome (CFS): relationship to psychiatric disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2003 May;191(5):324-31.
 76. Busichio K, Tiersky LA, Deluca J, Natelson BH. Neuropsychological deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004 Mar;10(2):278-85.
 77. Claypoole K, Mahurin R, Fischer ME, Goldberg J, Schmaling KB, Schoene RB, Ashton S, Buchwald D. Cognitive compromise following exercise in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome: fact or artifact? *Applied Neuropsychology* 2001;8(1):31-40.
 78. Lawrie SM, MacHale SM, Cavanagh JT, O'Carroll RE, Goodwin GM. The difference in patterns of motor and cognitive function in chronic fatigue syndrome and severe depressive illness. *Psychological Medicine* 2000 Mar;30(2):433-42.
 79. Marcel B, Komaroff AL, Fagioli LR, Kornish RJ 2nd, Albert MS. Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Biological Psychiatry* 1996 Sep;40(6):535-41.
 80. Daly E, Komaroff AL, Bloomingdale K, Wilson S, Albert MS. Neuropsychological function in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Applied Neuropsychology* 2001;8(1):12-22.
 81. Blackwood SK, MacHale SM, Power MJ, Goodwin GM, Lawrie SM. Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998 Oct;65(4):541-6.
 82. Ross S, Fantie B, Straus SF, Grafman J. Divided attention deficits in patients with chronic fatigue syndrome. *Applied Neuropsychology* 2001;8(1):4-11.
 83. Santamarina-Perez P, Eiroa-Orosa FJ, Freniche V, Moreno-Mayos A, Alegre J, Saez N, Jacas C. Length of illness does not predict cognitive dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Applied Neuropsychology* 2011 Jul;18(3):216-22.
 84. Inglis JE, Lin PJ, Kerns SL, Kleckner IR, Kleckner AS, Castillo DA, Mustian KM, Peppone LJ. Nutritional interventions for treating cancer-related fatigue: a qualitative review. *Nutrition and Cancer* 2019;71(1):21-40.
 85. Collatz A, Johnston SC, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM. A systematic review of drug therapies for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Clinical Therapeutics* 2016 Jun;38(6):1263-71.e9.
 86. Olson LG, Ambrogetti A, Sutherland DC. A pilot randomized controlled trial of dexamphetamine in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics* 2003 Jun-Feb;44(1):38-43.
 87. Hickie I. Nefazodone for patients with chronic fatigue syndrome. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 1999 Apr;32(2):278-80.
 88. Mitchell WM. Efficacy of rintatolimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2016 Jun;9(6):755-70.
 89. Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, Lapp CW, Peterson DL; Chronic Fatigue Syndrome AMP-516 Study Group; Mitchell WM. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2012;7(3):e31334.
 90. Malaguamera M, Gargante MP, Cristaldi E, Colonna V, Messano M, Koverech A, Neri S, Vacante M, Cammalleri L, Motta M. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2008 Mar-Apr;46(2):181-90.
 91. Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, Bernstein RM, Bruce IN. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 2003 May;36(9):e100-6.
 92. Montenegro L, Turnaturi R, Parenti C, Pasquinucci L. Idebenone: novel strategies to improve its systemic and local efficacy. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* 2018 Feb;8(2):87.
 93. Meier T, Buysse G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. *Journal of Neurology* 2009 Mar;256(Suppl 1):25-30.
 94. El-Hattab AW, Zarante AM, Almannai M, Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017 Nov;122(3):1-9.
 95. Geromel V, Darin N, Chrétien D, Bénéit P, DeLonlay P, Rötig A, Munich A, Rustin P. Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002 Sep-Oct;77(1-2):21-30.
 96. Erb M, Hoffmann-Enger B, Deppe H, Soeberdt M, Haefeli RH, Rummey C, Feurer A, Gueven N. Features of idebenone and related short-chain quinones that rescue ATP levels under conditions of impaired mitochondrial complex I. *PLoS One* 2012;7(4):e36153.
 97. Suno M, Nagaoka A. Inhibition of lipid peroxidation by a novel compound, idebenone (CV-2619). *Japanese Journal of Pharmacology* 1984 Jun;35(2):196-8.
 98. Jaber S, Polster BM. Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? *Journal of Bioenergetic and Biomembranes* 2015 Apr;47(1-2):111-8.
 99. Gueven N, Ravishankar P, Eri R, Rybalka E. Idebenone: when an antioxidant is not an antioxidant. *Redox Biology* 2021 Jan;38:101812.
 100. Zhang ZW, Xu XC, Liu T, Yuan S. Mitochondrion-permeable antioxidants to treat ROS-burst-mediated acute diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016;2016:6859523.
 101. Kumar A, Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Frontiers in Pharmacology* 2015 Sep;6:206.
 102. Yamada K, Tanaka T, Han D, Senzaki K, Kameyama T, Nabeshima T. Protective effects of idebenone and α -tocopherol on β -amyloid-(1-42)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in β -amyloid-induced neurotoxicity *in vivo*. *European Journal of Neuroscience* 1999 Jan;11(1):83-90.
 103. Gutzmann H, Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. In: *Alzheimer's disease – from basic research to clinical applications*. Gertz HJ, Arendt T,

- editors. *Journal of Neural Transmission: Supplementum*. Vol. 54. Vienna: Springer; 1998: 301-10.
104. Nappi G, Bono G, Merlo P, Denaro A, Proietti R, Martucci N, Fioravanti M. Long-term idebenone treatment of vascular and degenerative brain disorders of the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1992 Nov-Dec; 15(3):261-9.
 105. Senin U, Parnetti L, Barbagallo-Sangiorgi G, Bartorelli L, Bocola V, Capurso A, Cuzzupoli M, Denaro M, Marigliano V, Tammaro AE, Fioravanti M. Idebenone in senile dementia of Alzheimer type: a multicentre study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1992 Nov-Dec; 15(3):249-60.
 106. Bergamasco B, Scarzella L, La CP. Idebenone, a new drug in the treatment of cognitive impairment in patients with dementia of the Alzheimer type. *Functional Neurology* 1994 May-Jun; 9(3):161-8.
 107. Weyer G, Babej-Dölle RM, Hadler D, Hofmann S, Herrmann WM. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 1997; 36(2):73-82.
 108. Gutzmann H, Kühl KP, Hadler D, Rapp MA. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 2002 Jan; 35(1):12-8.
 109. Thal LJ, Grundman M, Berg J, Ernstrom K, Margolin R, Pfeiffer E, Weiner MF, Zamrini E, Thomas RG. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 61:1498-502.
 110. Lin P, Liu J, Ren M, Ji K, Li L, Zhang B, Gong Y, Yan C. Idebenone protects against oxidized low density lipoprotein induced mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells via GSK3 β / β -catenin signalling pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2015 Sep; 465(3):548-55.
 111. Jiang W, Geng H, Lv X, Ma J, Liu F, Lin P. Idebenone protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via activation of the Sirt3-SOD2-mtROS pathway. *Cardiovascular Drugs & Therapy* 2020 Jun 17. doi: 10.1007/s10557-020-07018-5. Online ahead of print.
 112. Kakihana M, Yamazaki N, Nagaoka A. Effects of idebenone on the levels acetylcholine, choline, free fatty acids, and energy metabolites in the brain of rats with cerebral ischemia. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1989 May; 8(3):247-56.
 113. Suno M, Terashita Z, Nagaoka A. Inhibition of platelet aggregation by idebenone and mechanism of the inhibition. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1989 May; 8(3):313-21.
 114. Kutz K, Drewe J, Vankan P. Pharmacokinetic properties and metabolism of idebenone. *Journal of Neurology* 2009 Mar; 256(Suppl 1):31-5.
 115. Нобен® (Noben). Доступно по: https://www.risnet.ru/tn_index_id_28545.htm Ссылка активна на 17.09.2021.
 116. Воронкова К.В., Мелешков М.Н. Применение нобена (идебенона) в терапии деменции и нарушений памяти, не достигших степени деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2008; 108(4):27-32.
 117. Калустенская Ж.И., Шпрах В.В., Зайцева О.А. Аффективные и когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН* 2010; 2(72):52-4.
 118. Рачин А.П., Аверченкова А.А. Идебенон (нобен) – от теории к практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011; 5:81-4.
 119. Бочкарев В.К., Файзуллоев А.З., Бородин В.И., Аведисова А.С. Психофизиологическая характеристика действия нобена. *Журнал им. П.Б. Ганнушкина. Психиатрия и психофармакотерапия* 2004; 6(4):197-9.
 120. Музыченко А.П., Краснослободцева Л.А., Лубсанова С.В. Клиническое действие нобена при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве. *Атмосфера. Нервные болезни* 2008; 1:15-7.
 121. Castro-Marrero J, Sáez-Francás N, Santillo D, Alegre J. Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: all roads lead to Rome. *The British Journal of Pharmacology* 2017 Mar; 174(5):345-69.
 122. Bliitshfeyn S, Chopra P. Chronic fatigue syndrome: from chronic fatigue to more specific syndromes. *European Neurology* 2018; 80(1-2):73-7.
 123. Craig C. Mitoprotective dietary approaches for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: caloric restriction, fasting, and ketogenic diets. *Medical Hypotheses* 2015 Nov; 85(5):690-3.
 124. Comhaire F. Treating patients suffering from myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) with sodium dichloroacetate: an open-label, proof-of-principle pilot trial. *Medical Hypotheses* 2018 May; 114:45-8.
 125. Kumar A, Garg R. Protective effects of antidepressants against chronic fatigue syndrome-induced behavioral changes and biochemical alterations. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009 Feb; 23(1):89-95.
 126. Corbitt M, Campagnolo N, Staines D, Marshall-Gradnik S. A systematic review of probiotic interventions for gastrointestinal symptoms and irritable bowel syndrome in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2018 Sep; 10(3):466-77.
 127. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, De-Cesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinon J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M; PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet* 2011 May; 377(9768):823-36.
 128. Wilshire CE, Kindlon T. Response: Sharpe, Goldsmith and Chalder fail to restore confidence in the PACE trial findings. *BMC Psychology* 2019 Mar; 7(1):19.
 129. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1996 May; 60(5):489-94.
 130. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine (Oxford, England)* 2005 Jan; 55(1):20-31.

Cognitive Impairment and Chronic Fatigue Syndrome

N.V. Pizova and A.V. Pizov

We provide an overview of chronic fatigue syndrome (CFS) as a serious disorder, including its prevalence, risk factors, and clinical manifestations. We list main clinical symptoms that are required to be present for more than six consecutive months for the diagnosis to be made. The results of various studies investigating CFS in post-COVID-19 patients are presented. We note that an increase in the number of patients with cognitive symptoms unrelated to dementia has been reported in recent years. A definition of functional cognitive disorder observed in clinical practice is provided. Data on cognitive symptoms observed in patients with CFS are presented, including memory decline, attention deficits, difficulty finding words, etc. Treatment options for CSF include pharmacotherapy, psychological therapy and physical exercise programs. We highlight the possibility of using idebenone, its mechanism of action and therapeutic effects. One of the drug agents containing idebenone on the Russian pharmaceutical market is Noben.

Key words: chronic fatigue syndrome, cognitive disorders, diagnosis, treatment, idebenone.

DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12350

Анализ эффективности и переносимости золмитриптана по сравнению с суматриптаном и ибупрофеном для купирования приступов головной боли у пациентов с эпизодической мигренью (исследование ЗОРРО)

И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Г.Б. Абасова

В открытом наблюдательном исследовании оценивали эффективность и переносимость Золмитриптана-СЗ (2,5 мг per os) в сравнении с суматриптаном (50 мг) и ибупрофеном (400 мг) для купирования приступов умеренной и выраженной головной боли при эпизодической мигрени. У 60 пациентов анализировали ответ на терапию через 1, 2 и 4 ч, болевой статус в течение 24 ч после приема препарата, побочные эффекты и контроль над болью с помощью шкалы GROC. Уже через 1 ч после применения триптанов статистически значимо превосходили ибупрофен в отношении вероятности купирования цефалгии, при этом значимых различий между золмитриптаном и суматриптаном выявлено не было. Через 2 и 4 ч Золмитриптан-СЗ был значимо более эффективным, чем суматриптан и ибупрофен, а суматриптан продемонстрировал существенное превосходство над ибупрофеном. На фоне приема Золмитриптана-СЗ полное купирование головной боли отмечалось значимо чаще в сравнении с суматриптаном и ибупрофеном, тогда как вероятность частичного купирования головной боли между препаратами не различалась. Отсутствие ответа на терапию чаще наблюдалось у пациентов, принимавших ибупрофен (38,9%). Большинство пациентов, принимавших Золмитриптан-СЗ, расценили улучшение контроля над болью как "выраженное" (8 (40%)), что значимо выше по сравнению с другими группами больных. Таким образом, у пациентов с эпизодической мигренью Золмитриптан-СЗ превосходил суматриптан и ибупрофен с точки зрения вероятности купирования приступов умеренной/выраженной головной боли (абортивная терапия) в первые 2–4 ч и контроля боли в течение 24 ч от начала приступа.

Ключевые слова: мигрень, abortивная терапия, золмитриптан, суматриптан, ибупрофен.

Мигрень является хроническим неврологическим заболеванием, которым, согласно результатам последних эпидемиологических исследований, страдает более 1 млрд. человек во всем мире [1]. В основе успешной терапии мигрени лежит эффективное купирование приступов головной боли (abortивная терапия); при этом до настоящего времени не существует препаратов, которые пациенты могли бы принимать самостоятельно с ожидаемой эффективностью, близкой к 100%. Среди лекар-

ственных средств первой линии для abortивного лечения цефалгий традиционно рассматривались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2]. Появление селективных агонистов серотониновых (5-НТ) рецепторов – триптанов – стало важной вехой на пути эволюции препаратов для купирования приступов головной боли при мигрени. Первый из них, суматриптан – специфичный агонист 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов, пришел на смену прежнему поколению abortивных средств, прежде всего эрготамину. Эффективность суматриптана (50 мг) для купирования приступа мигрени, согласно результатам разных исследований, находится в пределах от 54% (2 ч после приема препарата) до 77% (4 ч после приема препарата) [3, 4]. Однако суматриптан не способен проникать через неповрежденный гематоэнцефалический барьер в отличие от последующих поколений триптанов [5]. Этот факт представляется важным в свете клинической эффективности препаратов, поскольку воздействие ряда триптанов на клетки каудального ядра тройничного нерва, защищенного гематоэнцефалическим барьером, может оказывать дополнительное противомигренозное действие [6].

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

Гаухар Бегалиевна Абасова – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой неврологии, психиатрии, наркологии Международного казахско-турецкого университета им. Х.А. Ясави, Шымкент, Республика Казахстан.

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

Одним из препаратов группы триптанов является золмитриптан, который отличается от перорального суматриптана фармакологическим и фармакокинетическим профилем. Это отличие заключается в двойном – центральном и периферическом – действии золмитриптана на 5-HT_{1B/1D}-рецепторы, а также в высокой скорости его абсорбции [7, 8]. Биодоступность пероральной формы препарата составляет примерно 40% по сравнению с 14% для суматриптана с таким же способом приема [9, 10]. Поэтому можно ожидать, что золмитриптан будет обладать существенным преимуществом в купировании приступов мигрени у данной категории больных по сравнению с суматриптаном и препаратами группы НПВП.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования была оценка эффективности и переносимости Золмитриптана-СЗ (2,5 мг per os) по сравнению с суматриптаном (50 мг per os) и ибупрофеном (400 мг per os) для купирования приступов умеренной и выраженной головной боли у пациентов с эпизодической мигренью.

Первичная цель: проанализировать ответ на abortивную терапию головной боли через 2 ч, а также оценить болевой статус в течение 24 ч после применения препарата.

Вторичная цель: сравнить переносимость препаратов (частоту и выраженность побочных эффектов, отказ от дальнейшего приема препарата ввиду развития побочных эффектов).

Материал и методы

В открытое исследование было включено 60 пациентов с жалобами на приступы головной боли (умеренной или выраженной интенсивности) с длительностью более 1 года, соответствующие критериям эпизодической мигрени согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра [11], без предшествующего опыта приема золмитриптана. Критериями исключения являлись:

- 1) неконтролируемая артериальная гипертония;
- 2) стенокардия, инфаркт миокарда, безболевая ишемия миокарда, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, аритмии в анамнезе;
- 3) возраст старше 65 лет;
- 4) гемиплегическая или базилярная мигрень;
- 5) повышенная чувствительность к агонистам 5-HT_{1B/1D}-рецепторов в анамнезе;
- 6) психические заболевания, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголизме;
- 7) 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 обследования больного).

На визите скрининга все больные были распределены в 3 группы в зависимости от препарата, который пациент

самостоятельно решил использовать для abortивной терапии приступов головной боли: пациенты 1-й группы принимали золмитриптан (2,5 мг, Золмитриптан-СЗ), 2-й группы – суматриптан (25 мг) и 3-й группы – ибупрофен (400 мг). Период наблюдения составил 2 мес.

Эффективность проводимой терапии оценивали, исходя из анализа следующих параметров.

1. Ответ на терапию через 1, 2 и 4 ч после приема препарата в виде снижения интенсивности головной боли от “выраженной” или “умеренной” до “легкой” или полного ее купирования.

2. Болевой статус в течение 24 ч после приема препарата:

- полное купирование головной боли (купирование головной боли в первые 2 ч и отсутствие рецидива);
- частичное купирование головной боли (купирование головной боли в первые 2 ч, а затем ее рецидив);
- отсутствие ответа на терапию (“умеренная” или “выраженная” головная боль, не купирующаяся в течение 2 ч от момента приема препарата).

3. Побочные эффекты препарата:

- частота и характеристика побочных эффектов;
- отказ от применения препарата в дальнейшем.

4. Общее впечатление от лечения – изменение контроля над болью по шкале GROC (Global Rating of Change – общая оценка изменений). Оценка производилась в соответствии с балльной методикой, описанной R. Jaeschke et al. [12]. Пациентам предлагалось оценить изменение своего состояния по сравнению с исходным 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 GROC в диапазоне между ± 3 и ± 1 баллом как “незначительные”, между ± 4 и ± 5 баллами как “умеренные” и между ± 6 и ± 7 баллами как “значительные”.

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе Excel, и в дальнейшем обрабатывались с помощью пакета программы SAS 9.4M7. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критерию t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или по критерию Манна–Уитни (в случае непараметрических данных). Анализ ответа на терапию через 1, 2 и 4 ч после приема исследуемого препарата и болевого статуса в течение 24 ч после применения препаратов проводился с помощью методики обобщенных оценочных уравнений (generalized estimating equations) для порядковых данных. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) ответа на терапию попарно для всех групп пациентов, значение p и 95% доверительный интервал (ДИ). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05. В статистический анализ полученных данных включали результаты обследования лишь тех пациентов, ко-



Рис. 1. Анализ болевого статуса в течение 24 ч после приема препарата у пациентов с эпизодической мигренью. ГБ – головная боль.

торые принимали препарат для купирования боли не менее чем в 2 случаях мигренозной атаки (intent-to-treat).

Результаты

Из 60 больных, изначально включенных в исследование, результаты 4 пациентов (по 2 человека во 2-й и 3-й группах) были исключены из дальнейшей статистической обработки данных, поскольку за весь установленный период наблюдения у них возник только 1 приступ мигрени. Общая характеристика пациентов с мигренью представлена в табл. 1.

Большинство пациентов составляли женщины (соотношение мужчины : женщины 1 : 3,7) молодого возраста, у которых в среднем наблюдалось немногим более 3 приступов мигрени в месяц, чаще всего без ауры; при этом 35 больных (62,5%) не принимали каких-либо специфических препаратов для профилактики эпизодов головной боли.

При статистическом анализе ответа на терапию через 1 ч оба препарата из группы триптанов превосходили ибупрофен в отношении вероятности купирования головной боли (золмитриптан vs ибупрофен: ОШ 1,36; 95% ДИ 1,21–1,44; $p < 0,001$; суматриптан vs ибупрофен: ОШ 1,25; 95% ДИ 1,11–1,33; $p < 0,001$), при этом значимых различий между двумя агонистами 5-НТ-рецепторов зарегистрировано не было (золмитриптан vs суматриптан: ОШ 1,15; 95% ДИ 0,98–1,24; $p = 0,066$).

Через 2 ч после начала abortивной терапии головной боли Золмитриптан-С3 оказался значимо более эффективным по сравнению как с суматриптаном (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,31–1,65; $p < 0,001$), так и с ибупрофеном (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,31–1,76; $p < 0,001$). В то же время суматриптан продемонстрировал значимое превосходство в отношении вероятности купирования головной боли в сравнении с ибупрофеном (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,22–1,51; $p < 0,001$).

По прошествии 4 ч после приема препарата неотложной помощи Золмитриптан-С3 оставался значимо более эффективным в отношении вероятности купирования головной боли по сравнению как с суматриптаном (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,39–2,07; $p < 0,001$), так и с ибупрофеном (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,87–2,78; $p < 0,001$), в то время как суматрип-

тан превосходил ибупрофен (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,35–1,66; $p < 0,001$) (табл. 2).

Согласно результатам оценки болевого статуса, у пациентов 1-й группы, получавших в качестве abortивной терапии Золмитриптан-С3, полное купирование головной боли отмечалось значимо ($p < 0,05$) более часто (45,0%) по сравнению с суматриптаном (27,8%) и ибупрофеном (11,1%), в то время как количество эпизодов частичного купирования головной боли между исследуемыми группами значимо не различалось (рис. 1). Отсутствие ответа на терапию регистрировалось чаще всего у пациентов 3-й группы (ибупрофен; 38,9%), что значимо превышало результаты в 1-й группе (золмитриптан; 15,0%) и во 2-й группе (суматриптан; 22,2%).

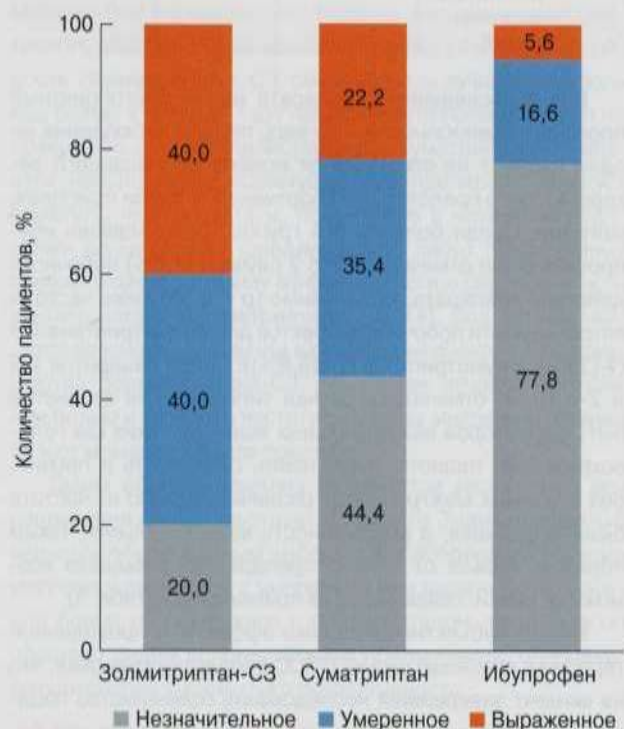


Рис. 2. Субъективная оценка проводимой терапии (изменение контроля над болью) по шкале GROC.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n = 56)

Параметры	1-я группа (Золмитриптан-СЗ)	2-я группа (суматриптан)	3-я группа (ибупрофен)
Количество больных, n	20	18	18
Средний возраст, годы	38,8 ± 7,7	39,2 ± 8,6	40,1 ± 9,1
Пол, n (%):			
– мужской	5 (25,0)	3 (16,7)	4 (22,2)
– женский	15 (75,0)	15 (83,3)	14 (77,8)
Возраст дебюта мигрени, годы	21,3 ± 7,0	23,1 ± 9,7	20,9 ± 6,2
Количество приступов в месяц, n	3,2 ± 1,1	3,3 ± 1,3	3,1 ± 1,3
Тип мигрени, n (%):			
– с аурой	4 (20,0)	5 (27,8)	4 (22,2)
– без ауры	13 (65,0)	10 (55,6)	12 (66,7)
– оба варианта	3 (15,0)	3 (16,6)	2 (11,1)
Профилактическая терапия, n (%):			
– не получает	14 (70,0)	10 (55,6)	11 (61,1)
– получает:	6 (30,0)	8 (44,4)	7 (38,9)
• антиконвульсант	4 (66,7)	4 (50,0)	5 (71,4)
• антидепрессант	2 (33,3)	2 (25,0)	2 (28,6)
• β-блокатор	–	1 (12,5)	–
• антагонист рецепторов ангиотензина II	–	1 (12,5)	–

Все 3 исследуемых препарата имели благоприятный профиль переносимости – за весь период наблюдения ни один пациент не отказался от приема прописанного лекарственного средства для abortивной терапии приступов мигрени. Среди больных 3-й группы, принимавших ибупрофен, было отмечено всего 2 случая (11,6%) побочного действия препарата, что значительно ($p < 0,05$) ниже частоты встречаемости побочных эффектов для Золмитриптана-СЗ (7 (35%)) и суматриптана (7 (38,8%)). Среди пациентов 1-й и 2-й групп отмечались случаи типичных для агонистов 5-НТ-рецепторов нежелательных явлений, таких как головокружение, тошнота, парестезии, сонливость и прочие, без значимых межгрупповых различий, однако их частота была небольшая, а выраженность незначительная. Таким образом, польза от приема препаратов превышала возможные риски, связанные с их применением (табл. 3).

Анализ субъективной оценки эффекта от проведенной терапии с помощью шкалы GROC продемонстрировал, что на момент завершения исследования большинство пациентов 1-й группы расценили улучшение контроля над болью как “выраженное” (8 (40%)), что было значительно ($p < 0,05$) выше по сравнению с соответствующими результатами во

Таблица 2. Анализ ответа на терапию у обследованных

Сравнение групп	Ответ на терапию			
	срок после приема препарата, ч	ОШ	95% ДИ	p
Золмитриптан-СЗ vs суматриптан	1	1,15	0,98–1,24	0,066
	2	1,46	1,31–1,65	<0,001
	4	1,72	1,39–2,07	<0,001
Золмитриптан-СЗ vs ибупрофен	1	1,36	1,21–1,44	<0,001
	2	1,58	1,31–1,76	<0,001
	4	2,02	1,87–2,78	<0,001
Суматриптан vs ибупрофен	1	1,25	1,11–1,33	<0,001
	2	1,33	1,22–1,51	<0,001
	4	1,42	1,35–1,66	<0,001

Таблица 3. Анализ частоты встречаемости побочных эффектов препаратов в группах (n (%))

Параметры	1-я группа (Золмитриптан-СЗ)	2-я группа (суматриптан)	3-я группа (ибупрофен)
Все побочные эффекты	7 (35,0)	7 (38,8)	2 (11,2)
Отдельные побочные эффекты:			
– головокружение	1 (5,0)	1 (5,6)	–
– тошнота	1 (5,0)	1 (5,6)	–
– парестезии	2 (10,0)	1 (5,6)	–
– сонливость	2 (10,0)	2 (11,2)	–
– чувство “сковывания” в области горла, грудной клетки и пр.	1 (5,0)	2 (11,2)	–
– появление отеков	–	–	1 (5,6)
– изжога	–	–	1 (5,6)

2-й группе (4 (22,2%)) и в 3-й группе (1 (5,6%)) (рис. 2). Среди пациентов, принимавших ибупрофен и суматриптан, значительное количество респондентов вообще не ощутили значимого изменения контроля над болью (14 (77,8) и 8 (44,4%) соответственно) по сравнению со своим прошлым опытом abortивной терапии.

Обсуждение

Несмотря на значительные успехи в разработке и внедрении новых классов препаратов, используемых для профилактики приступов мигрени, таких как моноклональные антитела к пептиду, связанному с геном кальцитонина (calcitonin gene-related peptide, CGRP), или к его рецептору, abortивная терапия остается важной частью ведения пациентов с данной патологией. Ожидаемой революции в терапии после появления гепантов (антагонистов рецепторов CGRP) и дитанов (агонистов 5-НТ_{1F}-рецептора) – двух

новых классов препаратов для неотложной помощи при мигренозной головной боли – так и не произошло. Безусловно, эти препараты расширили спектр возможностей лечащих врачей по выбору средств abortивной терапии приступов мигрени, однако, во-первых, их эффективность существенно ниже 100%, а во-вторых, к настоящему времени гепанты и дитаны доступны к применению лишь в некоторых странах мира. Именно поэтому практикующим специалистам следует опираться на традиционные лекарственные средства – НПВП и триптаны, продемонстрировавшие свою эффективность как в рандомизированных, так и в постмаркетинговых клинических исследованиях.

Согласно последним клиническим рекомендациям, abortивная терапия приступов мигрени должна быть тщательно подобрана, исходя из индивидуальных особенностей головной боли, а также с учетом ожиданий, потребностей и цели терапии, высказанных самим пациентом [2]. При этом очевидно, что пациентам необходим безопасный препарат, способный обеспечить быстрое, эффективное и безрецидивное облегчение головной боли. К таким препаратам можно отнести Золмитриптан-СЗ, который изначально имеет улучшенный фармакодинамический профиль по сравнению с суматриптаном и НПВП [13]. Пероральная форма Золмитриптана-СЗ обладает высокой биодоступностью, а также двойным (центральным и периферическим) действием, что потенциально может обеспечить эффективный и длительный контроль над головной болью [14]. Поскольку эффективность применения Золмитриптана-СЗ у пациентов с мигренью значительно варьирует в силу генетических и иных факторов [15], представляется важным проанализировать результаты использования золмитриптана среди разных популяций людей в различных странах.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования была сравнительная оценка эффективности и переносимости трех основных препаратов, используемых для abortивной терапии мигренозной головной боли, – Золмитриптана-СЗ (2,5 мг), суматриптана (25 мг) и ибупрофена (400 мг). Оба триптана значительно превосходили ибупрофен в отношении вероятности купирования головной боли на всех этапах наблюдения (1, 2 и 4 ч после приема препарата), а также более эффективно обеспечивали болевой контроль в течение 24 ч после дебюта приступа мигрени. В то же время ибупрофен ассоциировался с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с золмитриптаном и суматриптаном, что, однако, не отразилось на приеме пациентами триптанов.

Подавляющее большинство пациентов (14 (77,8%)), принимавших ибупрофен, не ощутили значимого изменения контроля над болью по сравнению со своим прошлым опытом abortивной терапии; вероятно, НПВП остаются препаратами выбора в случае приступа мигрени (даже умеренной/выраженной интенсивности) для значительной части больных с данной патологией. Последнее, на наш

взгляд, связано с гиподиагностикой мигрени и отсутствием у пациентов и врачей полноценной информации о возможностях и преимуществах терапии мигрени с помощью триптанов. Следует отметить, что ибупрофен, согласно последним клиническим рекомендациям, является одним из препаратов первой линии (уровень доказательности А) для abortивной терапии острого приступа мигрени [2]. Однако в исследовании J. Codispoti et al. было показано, что ибупрофен (400 мг) достаточно эффективен по сравнению с плацебо в терапии именно легкой/умеренной мигренозной головной боли (40,8% для купирования приступа в течение 2 ч от момента приема препарата; $p = 0,006$), однако при выраженной головной боли его эффективность более низкая – 36,9% vs 21,6% в группе плацебо ($p = 0,048$) [16]. Одним из критериев включения пациентов в настоящее исследование было наличие умеренных/выраженных приступов мигрени, что, вероятно, и предопределило невысокую эффективность ибупрофена по сравнению с триптанами.

Золмитриптан-СЗ (НАО “Северная звезда”) значимо превосходил по эффективности суматриптан через 2 ч от момента приема препаратов, а также более эффективно обеспечивал болевой контроль в течение 24 ч после дебюта приступа мигрени, что отметили и сами пациенты (40% больных, принимавших золмитриптан, расценили улучшение контроля над болью как “выраженное”). Оба препарата имели схожий профиль безопасности и не имели значимых побочных эффектов, которые бы привели к серьезным нежелательным реакциям или отмене препаратов. Принимая во внимание тот факт, что медиана длительности приступа мигрени без лекарственной терапии или после неэффективного abortивного лечения составляет 24 ч [17], способность Золмитриптана-СЗ обеспечивать лучший контроль над болью в течение 1 сут после дебюта головной боли по сравнению с короткодействующим суматриптаном является неоспоримым преимуществом препарата. Следует отметить, что результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными других работ, посвященных сравнительному анализу эффективности и переносимости золмитриптана и суматриптана [18, 19]. Все авторы сходятся во мнении о наличии важного конкурентного преимущества Золмитриптана-СЗ, такого как лучший контроль над болью и меньшая частота рецидива мигрени в течение 24 ч от момента дебюта приступа.

Таким образом, анализ результатов настоящего исследования свидетельствует о том, что Золмитриптан-СЗ является обоснованным выбором для abortивной терапии мигрени у пациентов с умеренной или выраженной головной болью по сравнению с суматриптаном, поскольку он обладает рядом дополнительных преимуществ, обеспечивающих более высокую его эффективность.

Список литературы

1. Ashina M, Katsarava Z, Do T, Buse D, Pozo-Rosich P, Özge A, Krymchantowski A, Lebedeva E, Ravishankar K, Yu S, Sacco S, Ashina S,

- Younis S, Steiner T, Lipton R. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet* 2021 Apr;397(10283):1485-95.
2. Marmura M, Silberstein S, Schwedt T. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015 Jan;55(1):3-20.
 3. Sargent J, Kirchner J, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 1995 Aug;45(8 Suppl 7):S10-4.
 4. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998 Mar;38(3):184-90.
 5. Kaube H, Hoskin K, Goadsby P. Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood-brain barrier disruption. *British Journal of Pharmacology* 1993 Jul;109(3):788-92.
 6. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine – current understanding and treatment. *The New England Journal of Medicine* 2002 Jan;346(4):257-70.
 7. Martin GR. Pre-clinical pharmacology of zolmitriptan (Zomig; formerly 311C90), a centrally and peripherally acting 5HT_{1B/1D} agonist for migraine. *Cephalalgia* 1997 Oct;17(Suppl 18):4-14.
 8. Dixon R, Warrander A. The clinical pharmacokinetics of zolmitriptan. *Cephalalgia* 1997 Oct;17(Suppl 18):15-20.
 9. Seaber E, Peck R, Smith D, Allanson J, Hefting N, van Lier J, Solie F, Wemer J, Jonkman J. The absolute bioavailability and effect of food on the pharmacokinetics of zolmitriptan in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998 Nov;46(5):433-9.
 10. Fowler P, Lacey L, Thomas M, Keene O, Tanner R, Baber N. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. *European Neurology* 1991;31(5):291-4.
 11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018 Jan;38(1):1-211.
 12. 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.
 13. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder L, Røsjø Ø, Millson D. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *European Journal of Neurology* 2001 May;8(3):237-45.
 14. Dahlof C, Diener H, Goadsby P, Massiou H, Olesen J, Schoenen J, Wilkinson M, Sweet R, Klein K. Zolmitriptan, a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. *European Journal of Neurology* 1998 Nov;5(6):535-43.
 15. Loder E, Freitag F, Adelman J, Pearlman S, Abu-Shakra S. Pain-free rates with zolmitriptan 2.5 mg ODT in the acute treatment of migraine: results of a large double-blind placebo-controlled trial. *Current Medical Research and Opinion* 2005 Mar;21(3):381-9.
 16. Codispoti J, Prior M, Fu M, Harte C, Nelson E. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized controlled trial. *Headache* 2001 Jul-Aug;41(7):665-79.
 17. Pryse-Phillips W, Findlay H, Tugwell P, Edmeads J, Murray T, Nelson R. A Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension-type headache. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 1992 Aug;19(3):333-9.
 18. Gallagher R, Dennish G, Spierings E, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000 Feb;40(2):119-28.
 19. Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, Tfelt-Hansen P, Zupping R, Diener H, Sweet R. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia* 2000 Feb;20(1):30-8.

Efficacy and Tolerability of Zolmitriptan Compared to Sumatriptan and Ibuprofen for Management of Episodic Migraine (ZORRO study)

I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov, and G.B. Abasova

In this open observational trial, the efficacy and tolerability of Zolmitriptan-SZ (2.5 mg per os) versus sumatriptan (50 mg) and ibuprofen (400 mg) for management of moderate to severe episodic migraine headaches were evaluated. For 60 patients, response to therapy at one, two and four hours, 24-hour pain status after taking the drug, side-effects and pain control using the GROG scale were analyzed. As early as one hour after taking the drug, triptans were demonstrated to be statistically significantly superior to ibuprofen in terms of the likelihood of cephalgia relief, with no significant difference found between zolmitriptan and sumatriptan. After two and four hours Zolmitriptan-SZ was significantly more effective than sumatriptan and ibuprofen, and sumatriptan was significantly superior to ibuprofen. Complete headache relief was significantly more common in case of treatment with Zolmitriptan-SZ compared to sumatriptan and ibuprofen, while partial headache relief did not differ between drug agents. Lack of treatment response was more frequent in patients who received ibuprofen (38.9%). The majority of patients who received Zolmitriptan-SZ rated the improvement in pain control as "marked" (8 (40%)), which was significantly higher compared to other patient groups. Thus, in patients with episodic migraine, Zolmitriptan-SZ was superior to sumatriptan and ibuprofen in terms of likelihood of moderate/severe headache attacks control (abortive therapy) during the first 2–4 h and pain control within 24 h of headache onset.

Key words: migraine, abortive therapy, zolmitriptan, sumatriptan, ibuprofen.

ЗОЛМИТРИПТАН-С3

Противомигренозное средство

*Открой мир
без мигрени!*



2,5 мг № 4, 10

МИГРЕНЬ

ИНТЕНСИВНАЯ ПУЛЬСИРУЮЩАЯ БОЛЬ

ТОШНОТА

ПРИСТУПЫ

РЕЧИ

НАРУШЕНИЯ

АУРА

УМЕНЬШЕНИЕ

ИНТЕНСИВНОСТЬ

СРЕДНЯЯ И ВЫСОКАЯ

БОЛЮЩАЯ

ГОЛОВНАЯ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

К СВЕТУ, ЗАПАХАМ

МИГРЕНЬ

ПРОТА

ЗАЦИЯ

ГОЛОВЫ



Рекомендуемая доза для снятия приступа - 1 таблетка 2,5 мг¹



Применяется при мигрени¹:

- с аурой
- без ауры
- ассоциированной с менструацией
- при множественных атаках мигрени



Для купирования слабой, умеренной и сильной головной боли¹



Принимать как можно раньше с момента начала головной боли¹

¹ Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Золмитриптан-С3

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания, перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом

25 лет
Северная
ЗВЕЗДА

Журналы издательства "Атмосфера"



Продолжается подписка на научно-практический журнал "НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ"

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, а также входит в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

Журнал выходит 4 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38949



Продолжается подписка на научно-практический журнал "Лечебное дело" —

периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

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, а также входит в ядро Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

Журнал выходит 4 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38947



Продолжается подписка на журнал непрерывного медицинского образования "ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ"

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 выходит 3 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38959



Продолжается подписка на журнал, предназначенный в помощь практическому врачу для проведения образовательных мероприятий:

"АСТМА И АЛЛЕРГИЯ"

Журнал выходит 3 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге "Пресса России" E38945

Подписку на журналы издательства "Атмосфера" можно оформить через подписные агентства "Книга-Сервис" или "Урал-пресс", редакционную подписку на любой журнал издательства можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>

DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12351

Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга

А.В. Чугунов, А.А. Кабанов, А.Ю. Казаков

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) – распространенный синдром, связанный с нарушением церебральной перфузии и характеризующийся сочетанием когнитивных и аффективных нарушений, разнообразной очаговой симптоматикой, нарастающими сложностями адаптации к повседневной жизни, снижением качества жизни пациентов. Для ХИМ характерно разнообразие патофизиологических процессов, приводящих к недостаточности мозгового кровообращения. В статье рассматриваются основные механизмы формирования ХИМ, анализируются современные терапевтические подходы к ведению таких пациентов. Приведены сведения о возможности применения в комплексном лечении больных с ХИМ препарата Пикамилон. Представленные данные иллюстрируются описанием клинического наблюдения.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, микроангиопатия, лакунарный инфаркт, гиперинтенсивность белого вещества, Пикамилон, лечение.

Хронические расстройства мозгового кровообращения – гетерогенные по своему патогенезу патологические состояния, обусловленные нарушением кровоснабжения головного мозга. В настоящее время для обозначения такого рода патологических состояний в отечественной литературе используется термин “хроническая ишемия головного мозга” (ХИМ), который заменил понятие “дисциркуляторная энцефалопатия”. По механизмам своего развития ХИМ – это сочетание хронического прогрессирующего поражения мозгового вещества, на фоне которого наблюдаются эпизоды острой церебральной ишемии, при этом далеко не всегда представляется возможным только на основании клинической картины разграничить следствия острого и хронического ишемического поражения мозгового вещества.

Наиболее значимыми факторами риска развития ХИМ являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и внутричерепных артерий, сахарный диабет (СД), расстройства липидного обмена и другие заболевания. Указанные факторы, как в сочетании, так и по отдельности, способны при воздействии на протяжении определенного периода приводить к значимому ограничению доставки кислорода и глюкозы в головной мозг, что, в свою очередь, приводит к

дисфункции и последующей постепенной гибели нейронов с развитием когнитивных нарушений и неврологического дефицита. В настоящее время проводится изучение наименьших уровня мозгового кровотока и длительности гипоперфузии, способных приводить к необратимому поражению нейронов и клеток глии.

На протяжении последних десятилетий специалисты в области ангионеврологии активно изучают проблемы поражения магистральных артерий головы, и расширение возможностей лечения этой категории пациентов в значительной степени обусловлено совершенствованием хирургических технологий, в частности операции эндалтерэктомии, а также эндоваскулярных вмешательств с ангиопластикой и стентированием экстракраниальных артерий. Несмотря на несомненный прогресс, достигнутый в этом направлении, убедительно доказанную возможность снижения риска развития острого ишемического инсульта после успешно проведенных операций реваскуляризации, реконструктивные операции на сонных артериях далеко не всегда приводят к значимому снижению риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений, обусловленных ХИМ [1]. В связи с этим в настоящее время пристальное внимание исследователей привлекает поражение церебральных артерий малого калибра, обеспечивающих кровоснабжение основной массы белого вещества больших полушарий, подкорковых ядер, мозжечка [2]. Для описания этого патологического процесса в настоящее время предложены термины “болезнь мелких артерий” и “болезнь мелких церебральных артерий”. Основными причинами болезни мелких артерий являются АГ и СД 2-го типа.

Важную роль в формировании и прогрессировании ХИМ играют генетические факторы, в частности предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, а также моногенно наследуемые формы сосудистых заболеваний головного мозга (CADASIL (cerebral

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Александр Вильмирович Чугунов – канд. мед. наук, профессор.

Алексей Алексеевич Кабанов – канд. мед. наук, доцент.

Алексей Юрьевич Казаков – докт. мед. наук, профессор.

Контактная информация: Чугунов Александр Вильмирович, floppis@id.ru

autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) и др.) [3, 4].

Патогенез ХИМ является сложным. К формированию ХИМ приводят острые нарушения мозгового кровообращения (лакунарные инфаркты, транзиторные ишемические атаки) и микрокровоизлияния, хроническая гипоперфузия головного мозга, а также их сочетание [5]. Несомненную роль в прогрессировании заболевания играют так называемые “тихие” (синоним: асимптомные) инфаркты головного мозга, возникновение которых не приводит к развитию клинического синдрома инсульта и не сопровождается развитием очагового неврологического дефицита [6]. Как правило, морфологически такие инфаркты являются лакунарными. Вследствие того, что они располагаются вдали от функционально значимых проводящих путей головного мозга, их развитие зачастую не сопровождается характерной клинической симптоматикой. Как правило, очаги асимптомных инфарктов локализируются в подкорковом белом веществе и в области базальных ядер. По данным проспективных исследований, у пациентов, перенесших асимптомные инфаркты головного мозга, впоследствии наблюдается прогрессирование церебрального атрофического процесса, что клинически проявляется в виде нарастающих когнитивных нарушений [7]. Убедительно продемонстрирована связь выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга или на секционном исследовании асимптомных инфарктов с АГ, СД 2-го типа и их сочетанием.

В настоящее время существуют методические возможности прижизненного выявления амилоидной ангиопатии – тяжелого заболевания с неблагоприятным течением, нередко требующего специфических подходов к медикаментозной терапии [8]. Вероятно, дальнейшие исследования позволят выявить ряд других причин поражения церебральных сосудов малого калибра, развивающихся в результате сочетания генетической предрасположенности и влияния средовых факторов.

Важную роль в инициации и прогрессировании повреждения вещества головного мозга после эпизодов острой церебральной ишемии играют нарушения баланса тормозных и возбуждающих нейротрансмиттеров, а также депонирование в ткани головного мозга патологически измененных белков, вследствие чего ХИМ приобретает некоторые черты нейродегенеративного процесса [9].

Итоги нейроморфологических и нейровизуализационных исследований позволили установить ключевые структурные особенности изменений вещества мозга у паци-

ентов с ХИМ. Так, была выявлена утрата нейронов в коре больших полушарий и подкорковых ядрах, уменьшение дендритного поля нейронов, снижение количества синаптических связей между нейронами [10, 11]. Такого рода изменения в настоящее время рассматриваются в рамках гипотезы коннектома – совокупности межнейронных связей головного и спинного мозга [12]. Коннектомная гипотеза позволяет рассматривать весь комплекс межнейронных взаимодействий как единую цельную динамическую систему, обеспечивающую реализацию функций центральной нервной системы, процессы обучения и компенсации навыков, утраченных вследствие заболевания или процессов естественного старения. Вероятно, достижение возможности управления деятельностью коннектома при помощи лекарственных и/или немедикаментозных воздействий способно обеспечить повышение эффективности лечебных и восстановительных мероприятий у пациентов со структурными поражениями головного мозга, в частности с цереброваскулярной патологией (в том числе с ХИМ).

При нейровизуализационном обследовании (в первую очередь при МРТ) у пациентов с ХИМ выявляются характерные признаки в виде гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), расширения периваскулярных пространств (пространства Вирхова–Робена), лакунарных инфарктов различной давности (как острых, так и развившихся ранее с последующим кистообразованием) [13, 14]. Следует отметить, что нейровизуализационные критерии ХИМ и болезни мелких артерий в настоящее время хорошо разработаны, позволяют оценить выраженность патологического процесса не только качественно, но и полуколичественно, однако, к сожалению, их применение способствует выявлению лишь достаточно далеко зашедшего процесса и не обеспечивает возможности ранней, доклинической диагностики рассматриваемых патологических состояний.

В качестве ключевых синдромообразующих клинических проявлений ХИМ справедливо рассматриваются когнитивные нарушения, которые у большинства пациентов сопровождаются психоэмоциональными расстройствами [15, 16]. Их клинические проявления отличаются значительным разнообразием, обусловленным в том числе преморбидными особенностями больного, исходным уровнем его интеллекта и образования, характером проводимой терапии и приверженностью к ней; при всей вариативности клинической картины, однако, в большинстве случаев имеет место прогрессирующее течение болезни с нарастанием неврологической симптоматики. Ухудшение состояния и усиление выраженности нейрокогнитивных нарушений у части пациентов происходит ступенеобразно, что может отражать перенесенные эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения.

У значительной части больных с ХИМ выявляются двигательные расстройства (в первую очередь экстрапирамидные, атактические, пирамидные). На ранних стадиях

развития заболевания их выраженность обычно умеренная, они не имеют доминирующего значения в клинической картине. По мере прогрессирования заболевания и увеличения объема поражения мозгового вещества тяжесть моторных расстройств нарастает с формированием акинетико-ригидного и вестибулоатактического синдромов. Указанные нарушения в значительной степени сказываются на повседневной жизни пациентов, ограничивают их активность, снижают качество жизни. Серьезной проблемой является повышение риска внезапных падений у пациентов с сочетанием двигательных и когнитивных нарушений. К сожалению, в такой ситуации увеличивается вероятность тяжелой травматизации (наиболее часто – перелом шейки бедра), необходимости длительной иммобилизации с высоким риском тромбоза вен нижних конечностей и малого таза с последующей эмболией ветвей легочной артерии. Помимо этого расстройства равновесия и нарушения походки связаны с нарастанием страха падений, получения травм, что приводит к усугублению выраженности тревожных и депрессивных расстройств, дальнейшему прогрессированию когнитивных нарушений.

Принимая во внимание, что ХИМ является синдромом цереброваскулярной патологии, у пациентов наряду с церебральной патологией имеются признаки поражения и других сосудистых систем организма. О вовлечении в патологический процесс артериальных сосудов различного калибра свидетельствует увеличение сосудистой жесткости, которая оценивается на основании определения плечелодыжечного индекса. Установлено, что его повышение тесно связано с увеличением объема ГИБВ, распространенным расширением церебральных периваскулярных пространств, прогрессированием суммарной атрофии белого вещества больших полушарий [17]. Еще в одном исследовании была выявлена тесная связь между степенью повышения жесткости сосудистого русла и количеством лакунарных инфарктов, притом что среднее число асимптомных лакунарных инфарктов у больных с ХИМ было в 4 раза больше такового в группе контроля [18].

Помимо поражения различных отделов сосудистого русла у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями имеются клинические и лабораторно-инструментальные признаки вовлечения различных органов и систем. В частности, отмечена высокая частота поражения почек, о чем свидетельствуют замедление скорости клубочковой фильтрации и микроальбуминурия у пациентов с поражением артерии малого калибра [19]. Сочетанное поражение при ХИМ головного мозга и почек с нарушением их функции является следствием диффузного обширного поражения артерий малого калибра различных паренхиматозных органов у пациентов с АГ, СД, метаболическим синдромом, некоторыми другими заболеваниями [20].

При вовлечении артерий малого калибра у пациентов с СД отмечена связь хронических цереброваскулярных за-

болеваний с поражениями сетчатки глаза [21]. Интересно, что нарушение васкуляризации сетчатки (ангиопатия) оказалось тесно связанным со снижением когнитивных функций не только у больных с цереброваскулярной патологией (ХИМ), но и у пациентов с болезнью Альцгеймера, что косвенно свидетельствует об определенной патогенетической близости сосудистого поражения головного мозга и нейродегенеративного процесса [22]. Также подтверждена ассоциация ХИМ и клинических и морфологических признаков коронарного атеросклероза. Имеются данные о том, что явления кальциноза коронарных артерий, представляющие собой один из важных маркеров ишемической болезни сердца, статистически значимо более выражены у пациентов с нейровизуализационными признаками цереброваскулярной патологии (ГИБВ, расширение периваскулярных пространств) вне зависимости от наличия ранее перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения [23].

Учитывая разнообразие этиологических факторов, приводящих к развитию ХИМ, и существование множественных патогенетических механизмов ее формирования, лечение таких больных должно быть направлено на комплексную коррекцию различных звеньев патологического процесса. Ключевую роль играет устранение воздействия потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска в виде обеспечения достаточного уровня физических нагрузок, рационального пищевого поведения, отказа от курения и избыточного потребления алкоголя. Наличие АГ и/или СД требует обязательного контроля уровня артериального давления (АД), гликемии и нарушений липидного обмена (гиперхолестеринемия, нарушения соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности, гипертриглицеридемия) с использованием возможностей адекватной медикаментозной терапии. Значительному количеству пациентов с ХИМ показано назначение антиагрегантов, в частности препаратов ацетилсалициловой кислоты, с обязательным учетом возможной эффективности и потенциальных рисков проводимой терапии. Следует отметить, что в настоящее время считается целесообразным назначение препаратов исключительно с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [24]. При наличии соответствующих показаний (в первую очередь неклапанной фибрилляции предсердий) обоснованным является назначение антикоагулянтов – антагонистов витамина К или прямых пероральных антикоагулянтов. Выбор терапевтической тактики строится с учетом характера заболевания и имеющейся коморбидности, обязательной является оценка риска развития лекарственных взаимодействий, особенно у пациентов, нуждающихся в одновременном приеме большого количества медикаментозных препаратов. Проведение адекватной состоянию больного терапии способно изменить течение цереброваскулярного заболевания, снизить риск развития эпизодов острой це-

ребра́льной ише́мии, замедлить прогресси́рование ХИМ, отсрочить наступление тяжелой инвалидизации [25].

Перспективным направлением в лечении пациентов с ХИМ является применение препаратов нейрометаболического действия, способных возмещать дефицит нейротрансмиттеров, оказывать нейротрофическое и нейропротективное действие. В настоящее время для нормализации обмена веществ в головном мозге у пациентов с ХИМ предложено и апробировано в клинических условиях большое количество лекарственных препаратов [14, 16, 26, 27].

Одним из препаратов, оказывающих комплексное нейрометаболическое действие, является Пикамилон (никотиноил-гамма-аминобутират натрия) производства ГК «Фармстандарт», который обладает ноотропным эффектом, вызывает снижение сосудистого тонуса и периферического сосудистого сопротивления, проявляет свойства церебрального вазодилататора. Пикамилон оказывает сбалансированное психостимулирующее, транквилизирующее действие, обладает антиагрегантным и антиоксидантными эффектами, ингибирует спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, благоприятно действует на микроциркуляцию. Препарат улучшает кровообращение в сосудах сетчатки и зрительного нерва. Его применение способствует улучшению функционального состояния головного мозга вследствие увеличения объемной скорости мозгового кровотока и нормализации метаболизма нейронов. Курсовое назначение Пикамилона обеспечивает повышение физической и умственной работоспособности, способствует улучшению памяти. После курса лечения (1–2 мес) наблюдается снижение или полное купирование чувства напряжения, тревоги, страха. Пероральный прием Пикамилона характеризуется быстрой и полной абсорбцией, биодоступность составляет 50–88%. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, длительно задерживаясь в тканях организма. Выводится в основном почками в неизменном виде. Существенным преимуществом препарата являются различные формы выпуска: имеются как таблетки, так и раствор для перорального применения, что особенно ценно для пациентов с нарушениями глотания в рамках бульбарного или псевдобульбарного синдрома; может применяться также раствор для внутривенного (капельного или струйного) и внутримышечного введения.

Согласно инструкции, Пикамилон рекомендован для повышения толерантности и улучшения переносимости умственных и физических нагрузок, обеспечения устойчивости к стрессу у лиц, находящихся в напряженных условиях трудовой деятельности, с целью восстановления физической работоспособности у спортсменов. Препарат рекомендован для лечения больных с органическими заболеваниями головного мозга (последствия черепно-мозговой травмы, сосудистое поражение головного мозга), синдромом вегетативной дисфункции, в составе комплексной

терапии депрессивных, астенических, астеноневротических расстройств, эмоциональной лабильности различного генеза у пациентов пожилого возраста, у больных, страдающих хронической алкогольной интоксикацией. Особенно широко Пикамилон применяется для комплексного лечения больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения (ХИМ).

В качестве примера действия Пикамилона приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Больная А.В., 56 лет, наблюдалась по поводу АГ 2-й степени, СД 2-го типа, ХИМ, синдрома легких когнитивных нарушений. Обратилась с жалобами на снижение умственной работоспособности, трудности запоминания новой информации, нарушения ночного сна в виде трудности засыпания, просыпаний среди ночи, отсутствия ощущения бодрости при утреннем пробуждении. Из анамнеза известно, что около 15 лет страдает АГ с максимальными значениями АД до 180/110 мм рт. ст., систематически принимает антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики) с положительным эффектом. Около 6 лет назад выявлен СД 2-го типа, уровень гликемии компенсирован диетой и приемом пероральных противодиабетических препаратов (метформин), уровень гликированного гемоглобина 5,2%. Других лекарственных препаратов не принимает. Из перенесенных заболеваний – холецистэктомия, аппендэктомия. Острых нарушений мозгового кровообращения, инфарктов миокарда не переносила. Регулярно посещает врача с профилактической целью, рекомендации врачей выполняет систематически. Продолжает трудовую деятельность, работает бухгалтером, имеет недостаток физических нагрузок.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Настроение снижено, обеспокоена состоянием своего здоровья, перспективами трудовой деятельности. На вопросы отвечает четко, по существу, развернутыми фразами. У пациентки имеется избыточная масса тела (индекс массы тела 34,5 кг/м²). При осмотре АД 125/70 мм рт. ст. на обеих предплечьях, частота сердечных сокращений 78 в 1 мин, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения.

Неврологический статус: затухающий горизонтальный бинокулярный нистагм при взгляде в обе стороны, других нарушений со стороны черепных нервов нет. Умеренно выраженные рефлексы орального автоматизма (симптом Маринеску–Радовичи, хоботковый рефлекс). Парезов конечностей нет, мышечная сила достаточная, мышечный тонус не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены, симметричны. Патологических стопных и кистевых рефлексов нет. Нарушений поверхностной и болевой чувствительности на теле и конечностях не выявляется. Дермографизм в дистальных отделах конечностей белый, стойкий, трофических нарушений на стопах нет. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое тестирование: показатель по опроснику MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций) 25 баллов, по MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) – 24 балла, в тесте рисования часов – 8 баллов. Выявлены признаки легких когнитивных нарушений. Отмечаются негрубые признаки повышенной тревожности (показатель по шкале тревоги Гамильтона 12 баллов) и депрессии (показатель по шкале депрессии Гамильтона 11 баллов).

Данные МРТ головного мозга: ГИБВ – 3 балла по шкале Фазекаса, расширение периваскулярных пространств – 2 балла, в глубинном белом веществе больших полушарий – 5 постинфарктных лакунарных очагов, умеренные признаки внутренней атрофии, гидроцефалии. Признаки церебральной микроангиопатии.

Ультразвуковая доплерография экстра- и интракраниальных артерий: ультразвуковых признаков гемодинамически значимых стенозов магистральных артерий головы нет. Признаки повышения тонуса внутричерепных артерий (исследование проводилось на средней мозговой артерии). Венозный отток из полости черепа не изменен.

Из биохимических анализов обращает на себя внимание повышение уровня общего холестерина (6,2 ммоль/л) и триглицеридов (5,1 ммоль/л), соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности в пределах нормы, притом что концентрация липопротеидов низкой плотности повышена (4,3 ммоль/л).

Учитывая выявленные признаки ХИМ с легкими когнитивными нарушениями на фоне СД 2-го типа и АГ у пациентки с избыточной массой тела, было рекомендовано придерживаться диеты с ограничением калорийности, отказом от потребления животного жира. Также были рекомендованы физические нагрузки (ходьба не менее 6 тыс. шагов в сутки), плавание 2–3 раза в неделю. Больной был назначен Пикамилон по 200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней внутривенно на 200 мл физиологического раствора, затем по 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес.

Повторное обследование проведено через 2 мес. Лечение больная переносила хорошо, каких-либо нежелательных явлений приема Пикамилона не наблюдалось. Отмечается улучшение настроения в виде уменьшения выраженности тревожности и депрессии, нормализацию ночного сна, появление ощущения свежести утром. Ощущает улучшение умственной работоспособности и способности к усвоению новой информации. Пациентка обеспечила достаточный уровень физической нагрузки и приверженность рациональной диете, при этом масса тела снизилась на 2 кг.

При нейропсихологическом тестировании отмечено увеличение показателей по опросникам: по MoCA – до 27 баллов, по MMSE – до 26 баллов, в тесте рисования часов – до 9 баллов. Показатели по шкале тревоги Гамильтона

снизились до 10 баллов, по шкале депрессии Гамильтона – до 9 баллов.

Таким образом, у больной, страдающей АГ, СД 2-го типа с ХИМ и развитием легких когнитивных нарушений и тревожно-депрессивных соматогенных расстройств, обеспечение рациональной диеты и достаточного уровня физических нагрузок, применение Пикамилона (вначале внутривенно, затем перорально) привело к отчетливому улучшению самочувствия, о чем свидетельствовали положительные изменения настроения, купирование депрессивных и тревожных нарушений, улучшение умственной работоспособности, подтвержденное результатами повторного нейропсихологического тестирования. Одновременно имело место улучшение биохимических показателей в виде снижения содержания в венозной крови общего холестерина (до 5,7 ммоль/л) и триглицеридов (до 4,6 ммоль/л). Учитывая достигнутый положительный эффект, решено повторить курс лечения Пикамилоном через 6 мес.

Приведенные данные свидетельствуют о многообразном влиянии ХИМ на разные аспекты повседневной деятельности пациента. Тщательный учет клинической картины заболевания, оценка факторов риска позволяют выбрать эффективное патогенетическое лечение. Одним из препаратов выбора для лечения таких больных может явиться Пикамилон, назначаемый в составе комплексной терапии.

Список литературы

1. Arba F, Vit F, Nesi M, Rinaldi C, Silvestrini M, Izzitari D. Carotid revascularization and cognitive impairment: the neglected role of cerebral small vessel disease. *Neurological Sciences* 2021 Oct 1. doi: 10.1007/s10072-021-05629-w.
2. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Забитова М.Р., Кремнева Е.И., Шабалина А.А., Макарова А.Г., Цыпуштанова М.М., Филатов А.С., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020;120(12-2):22-31. Данченко И.Ю., Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Канивец И.В., Акимова И.А., Монок А.А. Синдром CADASIL: дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(10-2):128-36.
3. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duerling M, Jouvent E, Korczyn AD, Lesnik-Oberstein SAJ, Malandrini A, Markus HS, Pantoni L, Penco S, Rufa A, Sinanović O, Stojanov D, Federico A. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Medicine* 2017 Feb;15(1):41.
4. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clinical Science (London, England)* 1979; 2017 Sep;131(19):2451-68.
5. Жетишев Р.Р., Петренко Н.В., Камчатнов П.Р., Мельников М.В. Патоморфологические особенности и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга по данным секционного госпитального исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;3-2:18-23.

6. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheffens P, Geurts JGG. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2011 Feb;82(2):126-35.
7. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Ахметзянов Б.М., Кротенкова М.В., Калашникова Л.А. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в формировании когнитивных расстройств при возрастзависимой церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(12-2):81-8.
8. Bauer AM, Bain MD, Rasmussen PA. Chronic cerebral ischemia: where "evidence-based medicine" fails patients. *World Neurosurgery* 2015 Sep;84(3):714-8.
9. Гоголева А.Г., Захаров В.В. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020;12(5):84-91.
10. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Pantoni L; LADIS Study Group. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 2009;339:b2477.
11. Дамулин И.В. Системная психоневрология: основные факторы, влияющие на коннектом. *Российский медицинский журнал* 2017;23(5):263-9.
12. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, van Oostenbrugge R, Pantoni L, Speck O, Stephan BCM, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet. Neurology* 2013 Aug;12(8):822-38.
13. Араблинский А.В., Макоത്രова Т.А., Левин О.С. Церебральные микроовоизлияния при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(7-2):45-52.
14. Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020;120(11):99-107.
15. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021;13(3):119-24.
16. Zhai FF, Ye YC, Chen SY, Ding FM, Han F, Yang XL, Wang Q, Zhou LX, Ni J, Yao M, Li ML, Jin ZY, Cui LY, Zhang SY, Zhu YC. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease. *Frontiers in Neurology* 2018 Aug;9:723.
17. Brutto OH, Sedler MJ, Mera RM, Lama J, Gruen JA, Phelan KJ, Cusick EH, Zambrano M, Brown DL. The association of ankle-brachial index with silent cerebral small vessel disease: results of the Atahualpa Project. *International Journal of Stroke* 2015 Jun;10(4):589-93.
18. Toyoda K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *Journal of Stroke* 2015 Jan;17(1):31-7.
19. Akoudad S, Sedaghat S, Hofman A, Koudstaal PJ, van der Lugt A, Ikram MA, Vernooij MW. Kidney function and cerebral small vessel disease in the general population. *International Journal of Stroke* 2015 Jun;10(4):603-8.
20. Sanahuja J, Alonso N, Diez J, Ortega E, Rubinat E, Traveset A, Alcobierre N, Betriu A, Castelblanco E, Hernández M, Purroy F, Arcidiacono MV, Jurjo C, Fernández E, Puig-Domingo M, Groop PH, Mauricio D. Increased burden of cerebral small vessel disease in patients with type 2 diabetes and retinopathy. *Diabetes Care* 2016 Sep;39(9):1614-20.
21. Yoon SP, Grewal DS, Thompson AC, Polascik BW, Dunn C, Burke JR, Fekrat S. Retinal microvascular and neurodegenerative changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with control participants. *Ophthalmology Retina* 2019 Jun;3(6):489-99.
22. Kim BJ, Lee SH, Kim CK, Ryu WS, Kwon HM, Choi SY, Yoon BW. Advanced coronary artery calcification and cerebral small vessel diseases in the healthy elderly. *Circulation Journal* 2011;75(2):451-6.
23. Gaziano JM. Aspirin for primary prevention: clinical considerations in 2019. *JAMA* 2019 Jan;321(3):253-5.
24. Пышкина Л.И., Абиева А.Р., Ясаманова А.Н., Дарвиш Н.А., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Тяжельников А.А., Силина Е.В., Шурьгин С.Н., Осмаева З.Х. Течение цереброваскулярной патологии у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018;9(2):8-13.
25. Тяжельников А.А., Осмаева З.Х., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Возможности применения нейрометаболической терапии у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Consilium Medicum* 2018;20(9):108-12.
26. Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х., Чугунов А.В., Шахпаронова Н.В., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни* 2019;3:25-31.

Complex Therapy in a Patient with Chronic Cerebral Ischemia

A.V. Chugunov, A.A. Kabanov, and A.Yu. Kazakov

Chronic cerebral ischemia is a common syndrome associated with cerebral perfusion impairment. It is characterized by a combination of cognitive and affective disorders, various focal symptoms, growing difficulties in adapting to everyday life, and a decrease in quality of life. Chronic cerebral ischemia is characterized by a variety of pathophysiological processes leading to cerebral circulation insufficiency. In this paper, we discuss main mechanisms of chronic cerebral ischemia development and analyze current therapeutic approaches to management of these patients. We provide information on the possible use of Picamilon as part of complex therapy of patients with chronic cerebral ischemia. The presented data are illustrated by a clinical case report.

Key words: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, microangiopathy, lacunar infarct, white matter hyperintensity, Picamilon, treatment.

ПИКАМИЛОН®

– оригинальный отечественный ноотроп для улучшения состояния сосудов головного мозга



3 Удобные формы для подбора оптимального курса терапии

При цереброваскулярных заболеваниях*

или		Таблетки	Курс лечения 1-2 месяца 20-50 мг 2-3 раза в день	 5-6 месяцев перерыв, затем курс повторить
		Раствор для приема внутрь	5-12,5 мл 2-3 раза в день	 5-6 месяцев перерыв, затем курс повторить
или		Раствор для в/в и в/м введения	Курс лечения 15-30 дней 100-200 мг 1 раз в день	 5-6 месяцев перерыв, затем курс повторить

10 дней внутривенно, затем внутримышечно
При улучшении состояния – переход на пероральные формы (50-150 мг в день)

* Полная информация о показаниях и способе применения содержится в инструкции по медицинскому применению.
 Инструкция по медицинскому применению препарата Пикамилон
РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДОПУСКАЕТСЯ СТРОГО ПО НАЗНАЧЕНИЮ СПЕЦИАЛИСТА. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Дисфункциональные вегетативные расстройства в фокусе невролога

М.Ю. Максимова, А.С. Галанина

Дисфункциональные вегетативные расстройства остаются дискуссионной проблемой, широко обсуждаемой неврологами и врачами других специальностей. К дисфункциональным вегетативным расстройствам относятся переменные субъективные симптомы соматического неблагополучия, не имеющие установленных причин, в развитии которых важную роль играют психогенные и социальные факторы, а также конституциональная предрасположенность. В обзоре отражены различные теории и концепции этого патологического состояния, представлены основные принципы диагностики и лечения дисфункциональных вегетативных расстройств.

Ключевые слова: вегетативные расстройства, соматоформные расстройства, диагностика.

Дисфункциональные вегетативные расстройства (ДВР) у лиц молодого и среднего возраста являются одной из значимых проблем неврологии. Актуальность вопросов диагностики и лечения ДВР на современном этапе обусловлена возрастанием частоты невротических нарушений среди населения, многократными обращениями пациентов с ДВР к врачам терапевтического профиля, что утяжеляет бремя заболевания в целом и повышает нагрузку на систему здравоохранения. Тенденция к увеличению числа пациентов с ДВР связана с давлением стрессогенных факторов и ухудшением социальной среды за счет психоэмоциональных перегрузок.

Тревожные расстройства, соматоформные расстройства и расстройства, обусловленные стрессом, обычно классифицируются в одной рубрике. Их общим знаменателем является тревога.

Тревога может проявляться в различных формах: в виде общего беспокойства и необоснованных чрезмерных опасений по поводу жизни (генерализованное тревожное расстройство), интенсивных и коротких приступов панической тревоги (панические атаки), навязчивого воспроизведения психотравмирующей ситуации (посттравматическое стрессовое расстройство) и др. Довольно часто тревога трансформируется во множество соматических симптомов, имитирующих дисфункцию различных органов и систем. Такие соматические проявления тревоги принято называть соматоформными расстройствами [1].

Впервые концепцию соматизации предложил в 1943 г. W. Stekel, который определил это понятие как телесное

расстройство, возникающее в результате глубоких переживаний. В дальнейшем в 1968 г. Z.J. Lipowski описал соматоформные расстройства как тенденцию испытывать и переживать психологический стресс в виде соматических симптомов с последующим многократным обращением за медицинской помощью [2].

В настоящее время согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра соматоформные расстройства определяются как множественные и переменные, необъяснимые с медицинской точки зрения соматические симптомы длительностью не менее 2 лет, которые по данным лабораторно-инструментального обследования не нашли объяснения. При этом, несмотря на отрицательные результаты медицинских обследований и заверения врачей об отсутствии органической патологии, пациенты настойчиво предъявляют соматические жалобы с постоянным требованием повторных диагностических исследований [3].

В англоязычной литературе подобные состояния называют "ДВР", "функциональные соматические симптомы", "необъяснимые медицинские симптомы" или "расстройство телесного дистресса"; в DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание) они классифицируются как "расстройства с соматическими симптомами и аналогичные расстройства" [4].

Информация о распространенности ДВР противоречива и зависит от исследуемой популяции и диагностических критериев, применяемых в отдельных исследованиях. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность ДВР значительно варьирует – от 9 до 38%. В условиях общей медицинской практики доля пациентов с ДВР составляет 12%, в неврологической практике – до 30% [5].

Процесс соматизации часто ассоциируется с определенными факторами: молодым возрастом, низким со-

2-е неврологическое отделение ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

Марина Юрьевна Максимова – докт. мед. наук, профессор, рук. отделения.

Анна Сергеевна Галанина – аспирант.

Контактная информация: Максимова Марина Юрьевна, ncnmaximova@mail.ru

циально-экономическим уровнем жизни, проживанием в крупных городах, низким уровнем образования, а также несостоятельностью в семейной жизни (развод, потеря супруга) [6, 7]. По данным многих авторов, распространенность ДВР у женщин значительно выше, чем у мужчин, что, вероятно, связано с высокой обращаемостью за медицинской помощью и более внимательным отношением к своему здоровью. Однако, по мнению некоторых авторов, гендерные различия при этом расстройстве являются менее выраженными [8].

Многочисленные обращения пациентов с ДВР к врачам терапевтического профиля способствуют значительной нагрузке и существенным экономическим затратам системы здравоохранения [9, 10]. В связи с высокой распространенностью ДВР, а также с тем, что они приводят к трудовой, социальной дезадаптации и снижают качество жизни пациентов молодого и среднего возраста, эти расстройства являются мультидисциплинарной общемедицинской проблемой.

По результатам проведенных клинических исследований была установлена взаимосвязь между соматоформными и тревожно-депрессивными расстройствами [11]. Также было отмечено, что сниженный фон настроения и личностная тревожность усиливают выраженность необъяснимых мучительных симптомов и аффективную реакцию на соматическую и висцеральную боль [12]. В то же время связь между соматизацией и расстройствами в психозоматической сфере является взаимодополняющей, поскольку усугубление соматических симптомов связано с дальнейшим развитием тревожно-депрессивных расстройств [13].

Расстройства, которые не нашли исчерпывающего объяснения при медицинском обследовании, классифицируются как функциональные. Необъяснимые симптомы, не имеющие органической основы, часто приводят пациентов к чрезмерному беспокойству о своем здоровье, фиксации на собственных ощущениях и соматических симптомах, преувеличенным "страданиям", не соответствующим реальной клинической картине. Зачастую такие пациенты негативно относятся к врачам, которые "не оправдывают их ожиданий", критикуют рекомендации докторов, ссылаясь на собственный опыт и знания относительно своего заболевания. Таким образом, у пациентов формируется фрустрация, усиление невротических реакций, замыкающих "ипохондрический круг" в поисках подтверждения органической природы своего заболевания. Подобные проблемы в совокупности с ограниченным пониманием ДВР и их лечения среди врачей нередко приводят к стигматизации таких больных, назначению повторных исследований и полипрагмазии [14].

Клинические проявления ДВР чрезвычайно разнообразны и могут включать в себя следующие симптомы: боль любой локализации, учащенное сердцебиение, головокружение, слабость в конечностях, общую утомляе-

мость, невротические и соматовегетативные симптомы [15]. Спектр тяжести подобных жалоб может варьировать от легких до состояния тяжелой инвалидности, что вызывает социальную дезадаптацию, существенное снижение качества жизни, нарушения в психозоматической сфере и ограничительное поведение в сравнении с пациентами, имеющими схожие симптомы при подтвержденном органическом заболевании [16, 17].

Теории ДВР

В настоящее время существует много различных теорий, объясняющих развитие психосоматических заболеваний. Особый интерес представляет теория стресса, изучающая влияние острых и хронических стрессовых ситуаций на предрасположенность к ДВР [18]. Стресс – это физическая и/или психологическая адаптационная реакция организма, возникающая в ответ на потенциальную угрозу его гомеостазу [19]. Адаптация организма к различным факторам-стрессорам реализуется эндокринной системой за счет мобилизации кортикотропин-релизинг-гормона, адренкортикотропного гормона (АКТГ), соматотропного гормона, кортикостероидов, адреналина и гормонов щитовидной железы. В адаптационной реакции организма на стресс наиболее хорошо изучена роль гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси), основной путь которой приводит к секреции надпочечниками кортизола. Увеличение выработки кортизола усиливает активность сосудов, снижает иммунные ответы, ограничивает воспаление, стимулирует глюконеогенез. Эти эффекты направлены на защиту организма от повреждающего воздействия стресса [20]. Однако адаптационные преимущества образования кортизола во время стресса ограничиваются его острым, а не хроническим высвобождением [21]. В условиях хронического стресса нарушается взаимодействие нейротрансмиттерных систем, наблюдается возбуждение различных корковых, подкорковых и вегетативных структур [18].

Взаимосвязь ДВР и активности ГГА-оси, в частности уровня кортизола, изучалась на протяжении многих лет [22]. Так, в недавно опубликованном исследовании выявлена диссоциация между концентрациями кортизола и АКТГ у пациентов с тревожными расстройствами и подтверждена гипореактивность кортизола у пациентов с паническими атаками в условиях социального стресс-теста Триера [23]. N. Claassen-van Dessel et al. в своем исследовании не выявили связи между продолжительностью, тяжестью симптомов при ДВР и уровнем кортизола [24]. Неоднозначность полученных результатов не позволяет окончательно утверждать о ключевом влиянии ГГА-оси на развитие, течение и выраженность психосоматических нарушений.

Поскольку вклад нейроэндокринной системы в стимуляцию адаптационных реакций организма на стресс является установленным, изучается значимость и других (помимо кортизола) гормонов в развитии и течении ДВР. Особое

внимание уделяется гипофизарному гормону пролактину, биологическая роль которого в предотвращении негативного воздействия различных стрессовых факторов продемонстрирована в многочисленных исследованиях [25, 26]. Также, учитывая гендерные различия при ДВР, обсуждается роль циклических колебаний уровня прогестерона и эстрогенов в выраженности адаптационного ответа организма на различные стрессовые факторы [27]. Несмотря на очевидное участие нейроэндокринной системы в патофизиологии тревожных расстройств, вовлеченность отдельных гормонов в патогенез ДВР и механизмы их формирования остаются малоизученными и требуют дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Ряд исследований посвящены изучению генетических и эпигенетических механизмов развития ДВР. Роль наследственности в ДВР до сих пор точно не определена, а проведенные исследования с участием близнецов пока не дали окончательных результатов [28, 29]. Поскольку боль является одним из ведущих симптомов ДВР, изучался вопрос о наличии у пациентов с этой патологией генетических факторов, имеющих отношение к контролю болевого ответа. При исследовании полиморфизмов генов фактора некроза опухоли α и катехол-О-метилтрансферазы не было выявлено аллельной, генотипической или гаплотипической ассоциации с ДВР [30, 31]. Изучение ассоциаций между полиморфизмом гена *TRH1* (триптофангидроксилаза) и агрессией у пациентов с ДВР и у здоровых добровольцев также оказалось безрезультатным [32].

Многие авторы полагают, что помимо генетических механизмов патогенез ДВР может быть связан с эпигенетическими факторами, включая психосоциальные, культурные и др. На эпигенетические модификации геномной ДНК (регуляцию и экспрессию генов) могут влиять факторы окружающей среды. Эти модификации включают метилирование ДНК в цитозиновых сайтах, изменение связывания ДНК с регуляторными белками, а также ацетилирование и метилирование гистонов [33]. В эпигеномных ассоциативных исследованиях был обнаружен повышенный уровень метилирования нескольких CpG-сайтов различных генов у пациентов с ДВР [34–36]. Можно полагать, что по мере увеличения объема выборки и накопления данных эпигенетические показатели станут эффективным биомаркером в оценке риска развития и прогноза ДВР.

Наряду с нейроэндокринными и эпигенетическими/генетическими факторами личностные изменения также могут служить предикторами развития ДВР. Попытки связать регуляцию эмоций с психосоматическими симптомами явились предпосылками к созданию нескольких теорий, объясняющих развитие ДВР [37]. Теория психодинамического конфликта Ф. Александера заключается в существовании обратной связи между эмоциональным выражением с сопутствующими вегетативными реакциями и физическим возбуждением в ответ на стресс. Регулярное

отсутствие реализации эмоционального переживания в виде действия влечет за собой его усиление, что сопровождается хроническими вегетативными сдвигами и приводит к дисфункции различных органов и систем [38]. В основе теории алекситимии лежит предположение о чрезмерной и нерегулируемой вегетативной активации вследствие неспособности отличать эмоциональные ощущения от телесных. Ограниченное распознавание и вербализация чувств приводят к фокусированию на соматическом компоненте эмоционального нарушения. Представленный тип личности изначально склонен к хроническому беспокойству из-за неспособности правильно оценивать свои эмоции [38]. Алекситимия часто описывается у пациентов с ДВР [39, 40]. Согласно теории поисковой деятельности, поисковое поведение предотвращает психосоматические заболевания и повышает сопротивляемость организма к воздействию стрессорных факторов. Отказ от данной модели поведения является неспецифической и универсальной предпосылкой для развития различных видов патологии, в том числе ДВР [18].

Ряд авторов подчеркивают влияние чрезмерного использования мобильных телефонов и других гаджетов на психологическое благополучие и здоровье населения. По результатам проведенных исследований сделан вывод о возникновении зрительного дискомфорта, перепадов настроения, тревожности, нарушений памяти и концентрации внимания, инсомнии у постоянных пользователей мобильных телефонов и молодых людей с интернет-зависимостью [41, 42].

Подходы к диагностике и лечению ДВР

Диагностика ДВР является сложной задачей современной медицины. Осмотр пациентов с тревожными расстройствами включает нейропсихологическое тестирование, позволяющее объективизировать психоземotionalный фон, выявить взаимосвязь между особенностями акцентуации личности и уровнем невротизации, оценить качество жизни и наличие коморбидной патологии. Несмотря на то что проблеме ДВР в медицинской и психологической практике уделяется большое внимание, остаются недостаточно изученными особенности акцентуаций характера у пациентов с невротическими расстройствами [43].

Нейрофизиологическое обследование с помощью электроэнцефалографии и вызванных кожных симпатических потенциалов является обоснованным при оценке функции вегетативной нервной системы. Изучение нейрофизиологических особенностей вегетативной дисрегуляции при расстройствах невротического характера позволяет установить степень нарушений функционирования вегетативной нервной системы и ее роль в развитии клинических проявлений.

Очень важен диагностический потенциал современных методов нейровизуализации. При ДВР выявлено избирательное снижение объема серого вещества в корково-лим-

бических областях, связанных с системами регуляции боли и эмоций [44].

До настоящего времени общепризнанные рекомендации по ведению пациентов с ДВР отсутствуют. Определенное значение придается разрешению стрессовых ситуаций, умеренной физической активности и использованию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в виде монотерапии или в сочетании с атипичными нейролептиками II поколения. При этом подчеркивается, что антидепрессанты надо назначать при выявлении депрессии, а не профилактически [45].

У пациентов с ДВР часто возникают сопутствующие изменения интеллектуально-мнестической деятельности, которые проявляются в виде снижения функции произвольного внимания, скорости реакций, способности к длительной сосредоточенности и запоминанию нового материала, переключаемости. Становится трудно осмыслить большое количество информации, что приводит у лиц, занятых умственным трудом, к определенному снижению работоспособности, ограничению творческих возможностей. Патогенетическая основа этих изменений до настоящего времени остается недостаточно ясной.

Перспективным направлением лечения астенических, психоэмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с ДВР может считаться применение препарата мельдоний (Милдронат), способного включаться в систему защиты мозга от окислительного стресса, снижающего потребность мозга в кислороде, увеличивающего его устойчивость к гипоксии и обладающего антиоксидантным, нейропротективным и нейротропным действием. Оптимальной дозой препарата при ДВР считается 1000 мг/сут внутрь. Курс лечения составляет 2–3 мес с возможностью повторного курса через 1–2 мес перерыва. Помимо хорошей переносимости мельдоний имеет благоприятный профиль взаимодействия с другими лекарственными препаратами, низкий риск развития лекарственной зависимости и синдрома отмены.

Положительный опыт клинического применения мельдония (Милдроната) был получен у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, что выражалось в мягком влиянии мельдония на кардиоритмографические характеристики вегетативной нервной системы, особенно при симпатикотонии и асимпатикотонической реактивности [46].

В исследовании, включавшем 180 пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени и вторичным астеническим синдромом (по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory – многомерная шкала для оценки усталости), курс мельдония (500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес; 2 курса) или непрерывный прием препарата (500 мг однократно утром в течение 12 мес) привели к снижению доли пациентов с общей астенией на 70,5 и 60,0% соответственно ($p < 0,05$), с физической астенией – на 47,7 и 39,7% соответственно

($p < 0,05$), с пониженной активностью – на 33,3 и 79,9% соответственно, со сниженной мотивацией – на 25,0 и 12,2% соответственно и с психической астенией – на 0,0 и 77,7% соответственно ($p < 0,05$) [47].

В группе из 50 пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения, обусловленными артериальной гипертензией и атеросклерозом, эффект лечения мельдонием в течение 60 дней проявился в уменьшении степени выраженности вестибуломожжечкового, цефалгического и астенического синдромов, снижении уровня реактивной и личностной тревожности. Показатели качества жизни пациентов при лечении мельдонием увеличились за счет физического и психического компонентов. Улучшение состояния когнитивных функций выражалось в увеличении темпа психической деятельности, повышении показателей кратковременной и оперативной памяти, а также устойчивости психических процессов и следов памяти к интерферирующим воздействиям [48].

В ряде исследований отмечено, что когнитивно-поведенческая терапия при ДВР фокусируется на когнитивных искажениях, нереалистичных убеждениях, беспокойстве и поведении, которые провоцируют тревогу и соматические симптомы [45, 49, 50]. Преимущества когнитивно-поведенческой терапии заключаются в уменьшении частоты и выраженности симптомов, а также в улучшении социального функционирования пациентов [51].

Список литературы

1. Arbanas G. Anxiety and somatoform disorders. In: Psychiatry and sexual medicine. Lew-Starowicz M, Giraldi A, Krüger T, editors. Heidelberg; NY; Dordrecht; London: Springer; Cham; 2021: 261-76.
2. De Gucht V, Fischler B. Somatization: a critical review of conceptual and methodological issues. *Psychosomatics* 2002 Jan-Feb;43(1):1-9.
3. Hüsing P, Löwe B, Toussaint A. Comparing the diagnostic concepts of ICD-10 somatoform disorders and DSM-5 somatic symptom disorders in patients from a psychosomatic outpatient clinic. *Journal of Psychosomatic Research* 2018 Oct;113:74-80.
4. olde Hartman TC, Borghuis MS, Lucassen PL, van de Laar FA, Speckens AE, van Weel C. Medically unexplained symptoms, somatisation disorder and hypochondriasis: course and prognosis. A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research* 2009 May;66(5):363-77.
5. Scarella TM. Somatoform disorders. In: Neurology and psychiatry of women. O'Neal M, editor. Heidelberg; NY; Dordrecht; London: Springer; Cham; 2019: 47-67.
6. Obimakinde AM, Ladipo MM, Irabor AE. Familial and socio-economic correlates of somatisation disorder. *African Journal of Primary Health Care & Family Medicine* 2015 May;7(1):746.
7. Swartz M, Landerman R, Blazer D, George L. Somatization symptoms in the community: a rural/urban comparison. *Psychosomatics* 1989;30(1):44-53.
8. Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF. Somatic symptom reporting in women and men. *Journal of General Internal Medicine* 2001 Apr;16(4):266-75.
9. Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW. Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity. *Archives of General Psychiatry* 2005 Aug;62(8):903-10.
10. McAndrew LM, Phillips LA, Helmer DA, Maestro K, Engel CC, Greenberg LM, Anastasides N, Quigley KS. High healthcare utiliza-

- tion near the onset of medically unexplained symptoms. *Journal of Psychosomatic Research* 2017 Jul;98:98-105.
11. Scarella TM, Laferton JA, Ahern DK, Fallon BA, Barsky A. The relationship of hypochondriasis to anxiety, depressive, and somatoform disorders. *Psychosomatics* 2016 Mar-Apr;57(2):200-7.
 12. Berna C, Leknes S, Holmes EA, Edwards RR, Goodwin GM, Tracey I. Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. *Biological Psychiatry* 2010 Jun;67(11):1083-90.
 13. Dijkstra-Kersten SM, Sitnikova K, van Marwijk HW, Gerrits MM, van der Wouden JC, Penninx BW, van der Horst HE, Leone SS. Somatisation as a risk factor for incident depression and anxiety. *Journal of Psychosomatic Research* 2015 Dec;79(6):614-9.
 14. Oyama O, Paltoo C, Greengold J. Somatoform disorders. *American Family Physician* 2007 Nov;76(9):1333-8.
 15. Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1994;61(1-2):4-24.
 16. Desai G, Chaturvedi SK. Do diagnostic criteria for psychosomatic research explain diagnosis of medically unexplained somatic symptoms. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2016;85(2):121-2.
 17. Joustra ML, Janssens KA, Bültmann U, Rosmalen JG. Functional limitations in functional somatic syndromes and well-defined medical diseases. Results from the general population cohort LifeLines. *Journal of Psychosomatic Research* 2015 Aug;79(2):94-9.
 18. Mukharovskaya IR, Markov MV, Abdryakhimova TsB, Kleban KI, Sapon DM. Psychosomatic disorders in clinical practice. *Journal of Education, Health and Sport* 2019;9(12):181-5.
 19. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nature Reviews. Endocrinology* 2019 Sep;15(9):525-34.
 20. Aguilera G, Rabadan-Diehl C, Kiss A, Ochedalski T. Vasoactive hormones and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In: Catecholamine research. *Advances in behavioral biology*. Nagatsu T, Nabeshima T, McCarty R, Goldstein DS, editors. Boston, MA: Springer; 2002; 281-4.
 21. Mello AF, Mello MF, Carpenter LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2003 Oct;25(4):231-8.
 22. Rief W, Barsky AJ. Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2005 Nov;30(10):996-1002.
 23. Wichmann S, Kirschbaum C, Böhme C, Petrowski K. Cortisol stress response in post-traumatic stress disorder, panic disorder, and major depressive disorder patients. *Psychoneuroendocrinology* 2017 Sep;83:135-41.
 24. Claassen-van Dessel N, van der Wouden JC, Dekker J, Rosmalen JGM, van der Horst HE. The cross-sectional relation between medically unexplained physical symptoms (MUPS) and the Cortisol Awakening Response. *Journal of Psychosomatic Research* 2017 Aug;99:130-6.
 25. Zamorano M, Ledesma-Colunga MG, Adán N, Vera-Massieu C, Lemini M, Méndez I, Moreno-Carranza B, Neumann ID, Thebault S, Martínez de la Escalera G, Torner L, Clapp C. Prolactin-derived vasoinhibins increase anxiety- and depression-related behaviors. *Psychoneuroendocrinology* 2014 Jun;44:123-32.
 26. Павлова Т.А., Доровских И.В., Горобец Л.Н. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства. *Психиатрия* 2016;72:55-69.
 27. Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders *CNS Drugs*. 2001;15(10):797-817.
 28. Torgersen S. Genetics of somatoform disorders. *Archives of General Psychiatry* 1986;43(5):502-5.
 29. Guze SB. Genetics of Briquet's syndrome and somatization disorder. A review of family, adoption, and twin studies. *Annals of Clinical Psychiatry* 1993 Dec;5(4):225-30.
 30. Gil FP, Giegling I, Reisch N, Hartmann AM, Konte B, Schwarz MJ, Rujescu D. Association of somatoform disorder symptoms with genetic variants potentially involved in the modulation of nociception. *Psychiatric Genetics* 2011 Feb;21(1):50.
 31. Jakobi J, Bernateck M, Tran AT, Holm L, Volkmann L, Buers D, Karst M, Stuhmann M. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are not associated with multisomatoform disorder in a group of German multisomatoform disorder patients and healthy controls. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2010 Jun;14(3):293-7.
 32. Koh KB, Kim CH, Choi EH, Lee YJ, Seo WY. Effect of tryptophan hydroxylase gene polymorphism on aggression in major depressive disorder and undifferentiated somatoform disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2012;73(5):e574-9.
 33. Huang B, Jiang C, Zhang R. Epigenetics: the language of the cell? *Epigenomics* 2014 Feb;6(1):73-88.
 34. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tani H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T. Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. *Clinical Epigenetics* 2017;9:6.
 35. Murphy TM, O'Donovan A, Mullins N, O'Farrelly C, McCann A, Malone K. Anxiety is associated with higher levels of global DNA methylation and altered expression of epigenetic and interleukin-6 genes. *Psychiatric Genetics* 2015 Apr;25(2):71-8.
 36. Emery RT, Baumert J, Zannas AS, Kunze S, Wahl S, Iurato S, Arloth J, Erhardt A, Balsevich G, Schmidt MV, Weber P, Kretschmer A, Pfeiffer L, Kruse J, Strauch K, Roden M, Herder C, Koenig W, Gieger C, Waldenberger M, Peters A, Binder EB, Ladwig KH. Anxiety associated increased CpG methylation in the promoter of *Asb1*: a translational approach evidenced by epidemiological and clinical studies and a murine model. *Neuropsychopharmacology* 2018 Jan;43(2):342-53.
 37. De Berardis D, Campanella D, Nicola S, Gianna S, Alessandro C, Chiara C, Valchera A, Marilde C, Salerno RM, Ferro FM. The impact of alexithymia on anxiety disorders: a review of the literature. *Current Psychiatry Reviews* 2008;4(2):80-6.
 38. Waller E, Scheidt CE. Somatoform disorders as disorders of affect regulation: a development perspective. *International Review of Psychiatry* 2006 Feb;18(1):13-24.
 39. Subic-Wrana C, Beutel ME, Knebel A, Lane RD. Theory of mind and emotional awareness deficits in patients with somatoform disorders. *Psychosomatic Medicine* 2010 May;72(4):404-11.
 40. Perez DL, Barsky AJ, Vago DR, Baslet G, Silbersweig DA. A neural circuit framework for somatosensory amplification in somatoform disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2015;27(1):e40-50.
 41. Moreno MA, Jelenchick LA, Christakis DA. Problematic internet use among older adolescents: a conceptual framework. *Computers in Human Behavior* 2013;29(4):1879-87.
 42. Rosen LD, Cheever NA, Carrier L. *iDisorder: understanding our obsession with technology and overcoming its hold on us*. NY: Palgrave Macmillan; 2012. 246 p.
 43. Овчинников А.А., Султанова А.Н. Особенности акцентуаций характера больных невротическими расстройствами. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2015;3:35.
 44. Delvecchio G, Rossetti MG, Caletti E, Arighi A, Galimberti D, Basilio P, Mercurio M, Paoli R, Cinnante C, Triulzi F, Altamura AC, Scarpini E, Brambilla P. The neuroanatomy of somatoform disorders: a magnetic resonance imaging study. *Psychosomatics* 2019 May-Jun;60(3):278-88.
 45. den Boeft M, Claassen-van Dessel N, van der Wouden JC. How should we manage adults with persistent unexplained physical symptoms? *British Medical Journal* 2017 Feb;356:j268.
 46. Усова Н.Н., Галиновская Н.В., Латышева В.Я. Коррекция синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков с использованием препарата Милдронат® (mildronate). *Рецепт* 2007;2(52):91-4.
 47. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Цома В.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении

- мельдонием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(1):25-30.
48. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., Федин П.А., Медведев Р.Б., Болотова Т.А. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(10):14-21.
 49. Hedman E, Axelsson E, Andersson E, Lekander M, Ljótsson B. Exposure-based cognitive-behavioural therapy via the internet and as bibliotherapy for somatic symptom disorder and illness anxiety disorder: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 2016 Nov;209(5):407-13.
 50. Burton C. Beyond somatisation: a review of the understanding and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS). *The British Journal of General Practice* 2003 Mar;53(488):231-9.
 51. Allen LA, Woolfolk RL, Escobar JI, Gara MA, Hamer RM. Cognitive-behavioral therapy for somatization disorder: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 2006 Jul;166(14):1512-8.

Autonomic Dysfunction in Focus of the Neurologist

M. Yu. Maksimova and A.S. Galanina

Autonomic dysfunction remains a controversial issue widely discussed by neurologists and physicians of other specialties. Autonomic dysfunction includes variable subjective symptoms of somatic ill-being without any established cause. Psychogenic and social factors as well as constitutional predisposition play an important role in their development. The review covers various theories and concepts of this pathological condition and presents main principles of diagnosis and treatment of autonomic dysfunction.

Key words: autonomic dysfunction, somatoform disorders, diagnosis.

Поражение осевого скелета в практике ревматолога

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова

Поражение осевого скелета в практике ревматолога ассоциируется с группой иммуноопосредованных воспалительных заболеваний – аксиальным спондилоартритом. Умение при использовании методов визуализации различать поражения, указывающие на аксиальный спондилоартрит, имеет решающее значение в постановке диагноза. Диагностика этой патологии может быть затруднена, особенно на ранних стадиях заболевания, при этом магнитно-резонансная томография играет ключевую роль в обнаружении как тонких воспалительных изменений, так и структурных нарушений в осевом скелете. Однако имеется и целый ряд других патологических состояний, которые могут имитировать спондилоартрит, что необходимо учитывать при дифференциально-диагностическом поиске.

Ключевые слова: осевой (аксиальный) спондилоартрит, сакроилеит, магнитно-резонансная томография, изменения Modic, диффузный идиопатический гиперостоз скелета, конденсирующий остеоит.

Термин “осевой (аксиальный) спондилоартрит” (аксСпА) объединяет группу хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний осевого скелета.

Осевой (аксиальный) спондилоартрит подразделяют на нерентгенологический (нр-аксСпА) и рентгенологический (анкилозирующий спондилит, АС) варианты. Эти подтипы СпА имеют частично совпадающие клинические особенности, отражающие общие генетические факторы риска (связь с поверхностным антигеном HLA-B27 класса I главного комплекса гистосовместимости) и патофизиологические механизмы. Анкилозирующий спондилит является прототипом аксСпА и характеризуется установленным сакроилеитом (СИ) на рентгенограммах и/или наличием синдесмофитов в позвоночнике в соответствии с критериями классификации Международного общества по оценке спондилоартрита (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) [1]. У пациентов с нр-аксСпА имеются признаки СИ при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в отсутствие определенных рентгенологических изменений. Считается, что нр-аксСпА может являться ранней формой АС. Однако у некоторых больных структурные повреждения могут никогда не подтверждаться рентгенографически [2].

В настоящее время появляется всё больше данных в пользу предположения о закономерной последовательно-

сти патологических процессов в крестцово-подвздошных суставах (КПС), определяющих эволюцию аксСпА. Исходно воспаление, выявляемое с помощью МРТ, возникает в костной ткани КПС и/или позвоночника – активный СИ/спондилит. В дальнейшем появляются эрозии костной ткани. После стихания активного воспаления на месте костного повреждения формируется остеосклероз, а затем новая костная ткань, характеризующаяся гиперпролиферацией, что постепенно приводит к анкилозированию КПС и/или росту синдесмофитов/энтезофитов.

Внедрение МРТ в клиническую практику облегчило более раннюю диагностику аксСпА и, следовательно, предоставило возможность раннего начала лечения этой когорты больных. Рабочая группа по МРТ под эгидой ASAS разработала обновленные рекомендации по стандартизированному определению МРТ-поражений в КПС у пациентов с аксСпА. В подготовке документа участвовали 20 ревматологов и 5 рентгенологов из Северной Америки и Европы. Пересмотрены следующие определения: капсулит, энтезит, жировая дегенерация, эрозия. Введены новые термины – “усиление суставной щели”, “жидкость суставной щели”, “воспаление/жировая метаплазия полости эрозии”, “костные образования” (bone bud) [3].

Необходимо отметить, что визуализацию осевого скелета нельзя рассматривать изолированно, следует интерпретировать инструментальные изменения в свете клинических проявлений и лабораторных данных [4]. Спектр активных и структурных нарушений в КПС и позвоночнике, учитываемых врачом-рентгенологом и практикующим ревматологом на этапе постановки диагноза, представлен в табл. 1.

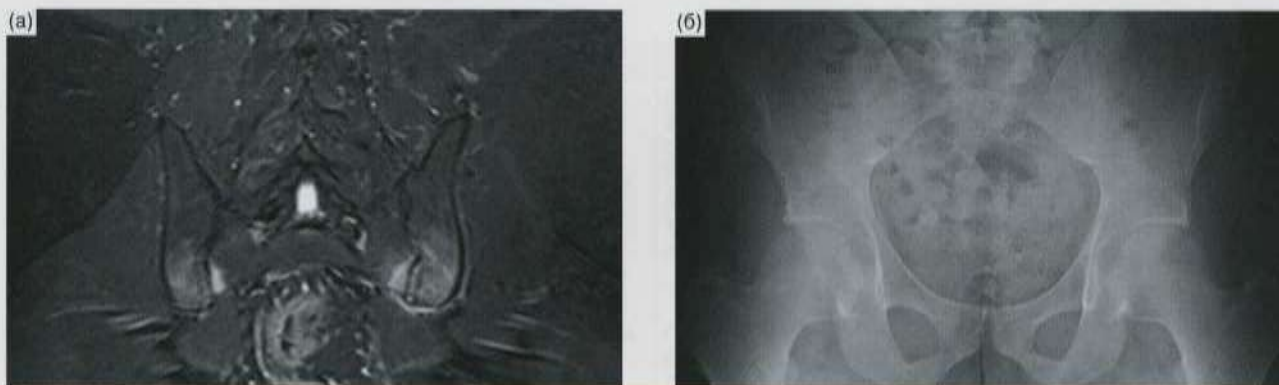
Для подтверждения *активного СИ* при МРТ необходимо обнаружение ≥ 2 участков воспаления (остеоита) на одном срезе или 1 участка отека костного мозга как минимум на 2 последовательных срезах (рисунок). Признаками *пере-*

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Надежда Александровна Шостак – профессор, зав. кафедрой.

Наталья Григорьевна Правдюк – канд. мед. наук, доцент.

Анна Владимировна Новикова – ассистент кафедры.
Контактная информация: Правдюк Наталья Григорьевна, pravda547@yandex.ru



Изменения при нр-аксСпА: а – двусторонний СИ на МРТ: зоны воспалительного отека костного мозга в нижней трети КПС (STIR T2); б – рентгенограмма таза: отсутствие рентгенологических данных в пользу СИ.

несенного СИ являются жировая метаплазия костного мозга (она при АС отражает внутрикостное хроническое воспаление в фазе ремиссии), эрозии КПС, неравномерность суставной щели, анкилоз. Структурные изменения КПС и позвоночника оцениваются в T1-взвешенном режиме. Эрозии имеют низкоинтенсивный МР-сигнал в T1-взвешенном режиме и STIR T2-взвешенном режиме и часто сочетаются с субхондральным остеосклерозом и жировой метаплазией костного мозга. Крупная эрозия определяется в виде локального расширения суставной щели. Субхондральный склероз является типичным симптомом АС, когда его толщина составляет >5 мм в субхондральных отделах КПС. Костный анкилоз может сочетаться с участками активного воспаления (в режиме STIR T2) и с участками жировой метаплазии костного мозга (в режиме T1) [5].

Хотя остеит является важной находкой при аксСпА, не исключается присутствие воспалительного отека кости у здоровых субъектов, а также у пациентов с дегенеративными изменениями в суставах и позвоночнике, при инфекциях, других ревматических заболеваниях. Гипердиагностика аксСпА на основании изменений в КПС обусловлена недооценкой процессов естественного реактивного воспалительного ответа, который развивается у бегунов, беремен-

ных женщин и у пациентов с "механической" болью в спине. Ряд исследований подтвердили наличие остеита в крестце и/или подвздошных костях у здоровых людей без каких-либо симптомов боли в нижней части спины [6]. Кроме того, X. Baraliakos et al. в популяционном исследовании у лиц без боли в спине подтвердили высокую частоту встречаемости воспалительных и структурных изменений в КПС и позвоночнике, которые нарастают с возрастом, что указывает на "механическую" природу их развития [7]. Склероз, остеофиты и особенно жировая метаплазия наблюдаются при МРТ в КПС у людей без аксСпА, в то время как эрозии практически не встречаются. Интересно, что степень жировой метаплазии явно увеличивается с возрастом, обнаруживаясь более чем у 75% пациентов старше 75 лет.

В исследовании J. de Winter et al. показано, что у 1/4 здоровых лиц и более чем у 50% женщин с послеродовой болью в спине без аксСпА может быть диагностирован СИ на МРТ [8]. В соответствии с канадской методикой, предложенной The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (счет SPARCC), принято оценивать 6 последовательных коронарных срезов (от 4 до 9, считая "сзади") синовиальной (нижнедорсальной) части КПС. Оценивают все изменения (в режиме STIR) подвздошной кости и крестца, характери-

Таблица 1. Спектр активных и структурных нарушений в КПС и позвоночнике, выявляемых при аксСпА

Изменения	КПС	Позвоночник
Активные	<ul style="list-style-type: none"> • Отек костного мозга/остеит • Воспаление в месте эрозии • Синовит и синовиальная пролиферация • Скопление внутрисуставной жидкости • Капсулит • Энтезит 	<ul style="list-style-type: none"> • Спондилоартрит (передний и задний спондилит) • Асептический спондилодисцит (признак Андерсона) • Артрит фасеточных суставов • Артрит реберно-позвоночного и реберно-поперечного суставов • Воспаление отдельных элементов позвонка (например, остистого отростка) • Воспаление связок
Хронические	<ul style="list-style-type: none"> • Эрозии кортикальных костей и псевдорасширение суставной щели • Сужение суставной щели • Субхондральный склероз • Отложения/скопления жира (жировая метаплазия полости эрозии) • Анкилоз/костные перемычки • Околосуставной остеопороз 	<ul style="list-style-type: none"> • Синдесмофиты • Анкилоз/костные перемычки • Кальцификация связок • Эрозии • Остеосклероз • Жировая метаплазия в углах позвонков и другом ранее воспаленном участке • Остеопения

зующиеся сигналом повышенной интенсивности. Изменения сигнала от полости сустава и связок не учитывают. Каждый сустав разделяют на 4 квадранта (одну условную линию проводят вдоль суставной щели, другую – перпендикулярно ей, посередине); сигнал от каждого квадранта оценивают как повышенный (1 балл) или нормальный (0 баллов). Таким образом, величина изменений, наблюдающихся в 2 суставах на 1 срезе, может достигать 8 баллов [5]. Высокие показатели SPARCC (>5 баллов) изредка встречаются у здоровых людей, пациентов с хронической болью в спине без аксСпА или бегунов. Глубокие (обширные) поражения КПС специфичны для аксСпА (повышение МРТ-сигнала на расстоянии не менее 1 см от края сустава), а поражение КПС у здоровых может располагаться в нижних отделах подвздошной кости [8].

Аксиальное поражение дегенеративного характера с вовлечением КПС можно наблюдать уже в первые десятилетия жизни. Показана высокая частота встречаемости бессимптомных пациентов с дегенеративными изменениями в КПС, поэтому рекомендуется с осторожностью ассоциировать боль в нижней части спины с выявленными изменениями. Сужение суставной щели в КПС наблюдается только у 25% пациентов с дегенеративными изменениями. Субхондральный склероз является наиболее частой находкой, обычно в передней и средней третях сустава, и связан с дегенерацией лобкового симфиза. Дегенеративные изменения в позвоночнике можно спутать с острыми или хроническими воспалительными изменениями при аксСпА, аналогичными поражениям Андерсона, наблюдаемым при АС [9]. Изменения структуры тела позвонка и замыкательных пластин, выявляемые при МРТ и связанные с дегенерацией межпозвонкового диска (МПД), определяют как **изменения Modic** (Modic Change, MC). I тип MC отражает наличие отека и воспалительных изменений в теле позвонка, что является признаком активного процесса. II тип MC отражает жировое перерождение костного мозга. III тип MC ассоциирован с наличием процессов субхондрального остеосклероза. Изменения Modic могут трансформироваться из одного типа в другой и являются различными стадиями одного патологического процесса [10]. Предположительно, MC представляют собой ответ костного мозга позвонков на наличие дегенеративного процесса в МПД. При АС обычно поражаются и другие структуры позвоночника – атлanto-затылочный сустав, атлanto-зубчатый сустав, фасеточные суставы и желтая связка [9]. Основными отличиями MC от воспаления при аксСпА являются их топографическое расположение (вдоль основной оси нагрузки), клинический контекст (старший возраст и наличие других дегенеративных изменений) и лабораторные данные (отсутствие повышения скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка).

Диффузный идиопатический гиперостоз скелета (ДИГС) (старческий анкилозирующий гиперостоз, анги-

лозирующий лигаментоз, болезнь Форестье) – невоспалительная спондилоартропатия неизвестной этиологии, характеризующаяся кальцификацией и окостенением передней продольной связки, а также других осевых и периферических связок, сухожилий, фасций и энтезов, ассоциируется с более старшим возрастом (>50 лет), мужским полом, повышенным индексом массы тела, сахарным диабетом и метаболическим синдромом [11].

Патогенез оссификации при ДИГС обусловлен влиянием гормонов роста, инсулина, инсулиноподобных факторов роста, адипокинов на хондроциты и мезенхимные клетки в некальцифицированной части энтезиса, что приводит к пролиферации этих типов клеток и образованию новой кости. Гистологические признаки ДИГС включают фокальную и диффузную кальцификацию и оссификацию передней продольной связки, дегенеративные изменения периферических отделов фиброзных колец межпозвонковых дисков, периостальные костные разрастания по передним поверхностям тел позвонков. При ДИГС не наблюдается СИ, а изменения в КПС обусловлены лигаментозом верхней трети сустава с развитием псевдоанкилозирования. При болезни Форестье не развивается анкилоз дугоотростчатых суставов. Сравнительная характеристика прототипов гиперостотических заболеваний осевого скелета – АС и ДИГС – представлена в табл. 2.

Вместе с оценкой клинической картины для постановки диагноза достаточно данных рентгенологического исследования. Помимо поражения осевого скелета для ДИГС характерно вовлечение периартикулярных тканей в виде обширного обызвествления связок, сухожилий и капсул в местах прикрепления к кости на уровне гребня подвздошной кости, седалищных бугров, бедренных вертелов и внесуставной части надколенника. При подозрении на осложнения, такие как дисфагия, компрессия нерва или перелом, используются МРТ и рентгеновская компьютерная томография (КТ) [12]. Особое внимание следует уделять оценке переломов позвонков, которые могут возникать при незначительной травме.

Конденсирующий остеит обычно наблюдается у женщин среднего возраста в виде склеротических участков треугольной формы в вентрально-каудальной части КПС, в основном в подвздошной кости, с относительно нормальными суставными пространствами, располагающимися симметрично [13]. Причина заболевания неизвестна, но наиболее распространенной гипотезой является механический стресс, учитывая, что заболевание чаще наблюдается у рожениц. На рентгенографии подтверждается двусторонний треугольный склероз крыла подвздошной кости, прилегающей к КПС, но остеит может носить односторонний характер. При конденсирующем остеите в КПС отсутствуют эрозии, сужение суставного пространства, кальцификация связок, костные мостики. Отек кости, выявляемый на МРТ, при конденсирующем остеите носит более

Таблица 2. Сравнительная характеристика АС и ДИГС

Признаки	АС	ДИГС
Клинические	Подростки, молодые люди Псориаз, увеит, дактилит Семейный анамнез Боль в спине до 45 лет Воспалительная боль в спине или скованность Постуральные нарушения Положительный ответ на нестероидные противовоспалительные средства	Пожилые лица (но возможно развитие в возрасте до 45 лет) Боль в спине слабая или отсутствует Ограничение подвижности позвоночника Кифоз Дисфагия, осиплость и стридор (редко) Ассоциация с сахарным диабетом и метаболическим синдромом
Лабораторные	Повышение уровня С-реактивного белка Носительство HLA-B27	Гипергликемия Гиперурикемия Гиперинсулинемия Дислипидемия Отсутствие воспалительных маркеров (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок)
Рентгенологические	Вовлечение фиброзного кольца МПД (межпозвоночный анкилоз) Поражение углов тел позвонков "Бамбуковый" позвоночник Квадратизация тел позвонков Синдесмофиты СИ, субхондральный склероз и анкилоз нижней трети (синовальной) части КПС	Непрерывная кальцификация передней продольной связки Вовлечение ≥ 4 последовательных позвонков (грудной отдел) Сохранность высоты МПД Формирование остеофитов в виде "мостиков" между телами соседних позвонков Энтезопатии больших и малых вертелов, седалищных бугров и гребней подвздошной кости Периартикулярный гиперостоз в суставах кистей, коленных, локтевых суставов и сухожилия четырехглавой мышцы бедра Нет СИ и анкилоза дугоотростчатых суставов Изменения в КПС обусловлены лигаментозом верхней трети сустава с развитием псевдоанкилозирования

распространенный характер, располагается в вентрально-хрящевой суставной части подвздошной кости и смещается ниже дугообразной линии. Остеит при аксСпА обычно расположен в дорсально-хрящевой части сустава, может располагаться хаотично. Конденсирующий остеоит обычно протекает бессимптомно, но у части пациентов проявляется невоспалительной хронической болью в спине или болью в бедре.

Переломы крестца могут имитировать аксСпА и традиционно подразделяются на 2 группы – переломы, возникающие при воздействии обычной физической нагрузки на ослабленную костную ткань (остеопороз, остеомалация, лучевая терапия, длительный воспалительный процесс, например ревматоидный артрит, терапия глюкокортикостероидами, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, послеродовой период), и переломы, возникающие при воздействии выраженной нагрузки на здоровую кость ("усталостные" переломы, "стресс-переломы" у бегунов). Переломы из первой группы чаще встречаются у женщин, имеют двустороннюю локализацию и возникают при минимальной травме. "Стресс-переломы" обычно односторонние, при этом не вовлекается субхондральная зона крестца, в проекции костного отека на МРТ или КТ видна вертикальная линия перелома [14, 15].

Боль является ключевым симптомом поражения осевого скелета как при аксСпА, так и при других состояниях. Выбор лекарственной формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и конкретного препарата определяется клинической ситуацией. Максимальный эф-

фект НПВП достигается при их регулярном использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Выбор НПВП должен основываться на критериях безопасности и определяться наличием тех или иных факторов риска. Препаратом выбора из селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 может стать мелоксикам (Мовалис, Boehringer Ingelheim), обладающий высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, а также значительным уровнем безопасности. Препарат не влияет на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения, что объясняет его улучшенный профиль кардиоваскулярной безопасности. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 5–6 ч после приема одной дозы препарата, период полувыведения Мовалиса составляет 20 ч, концентрация в синовиальной жидкости – 40–50% концентрации в плазме крови.

Клиническая эффективность препарата изучена более чем в 230 клинических исследованиях, в которых принимали участие более 30 000 пациентов. Международный и российский опыт изучения Мовалиса показал его высокую эффективность при ревматических заболеваниях – ревматоидном артрите, АС, остеоартрозе при низком числе побочных реакций. Учитывая низкий уровень побочных реакций, Мовалис рекомендуется (при необходимости) назначать пациентам с умеренным и даже высоким риском НПВП-гастропатии.

Существуют таблетированная и инъекционная (для внутримышечных введений) формы препарата. Мелоксикам в таблетках может иметь как 7,5 мг, так и 15 мг активного вещества. Препарат следует принимать 1 раз в сутки,

запивая небольшим количеством воды (лучше газированной), после еды. Начинать терапию надо с дозы 7,5 мг/сут. Клинический эффект следует оценивать только после регулярного использования данного лекарственного средства как минимум в течение 3 дней и более, после этого можно увеличить дозу до 15 мг/сут.

Для быстрого достижения обезболивающего эффекта была разработана инъекционная форма мелоксикама, которая содержит 15 мг действующего вещества и назначается 1 раз в сутки. Широко применяется ступенчатая терапия Мовалисом: 3 дня подряд используется инъекционная форма препарата 15 мг внутримышечно, после чего осуществляется переход на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг. Сравнение внутримышечного и перорального применения Мовалиса в общей сложности у 68 здоровых добровольцев и более чем у 800 пациентов, страдающих артритом, показало, что при острых воспалительных ревматических заболеваниях действие препарата при внутримышечном введении начинается быстрее, чем при приеме внутрь.

Новые перспективы открыло появление Мовалиса в форме суспензии для приема внутрь. Суспензия – жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсионную систему, в которой относительно крупные твердые частицы препарата находятся во взвешенном состоянии в дисперсионной среде. Применение препарата в форме суспензии дает возможность получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект; препарат принимается 1 раз в сутки, максимальная доза составляет 15 мг (2 мерные ложки). При приеме Мовалиса в форме суспензии действующее вещество достигает максимальной концентрации в плазме крови через 2 ч.

Таким образом, в практике ревматолога поражение осевого скелета ассоциируется с группой иммуноопосредованных воспалительных заболеваний – аксСпА. Умение при использовании методов визуализации различать поражения, указывающие на аксСпА, имеет решающее значение в постановке диагноза.

Список литературы

1. Lipton S, Deodhar A. The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: promises and pitfalls. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2012;7:675-82.
2. Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural progression in axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2019;87:131-6.

3. Maksymowych WP, Lambert RG, Østergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, Bennett AN, Braun J, Burgos-Vargas R, de Hooge M, Deodhar AA, Eshed I, Jurik AG, Hermann KA, Landewé RB, Marzo-Ortega H, Navarro-Compán V, Poddubnyy D, Reijnierse M, Rudwaleit M, Sieper J, Van den Bosch FE, van der Heijde D, van der Horst-Bruinsma IE, Wichuk S, Baraliakos X. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:1550-8.
4. Carvalho PD, Machado PM. How to investigate: early axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 2019;33:101427.
5. Бочкова А.Г., Левшакова А.В. Критерии достоверного диагноза сакроилита по данным магнитно-резонансной томографии (рекомендации ASAS/OMERACT и собственные данные). *Современная ревматология* 2010;4(1):12-7.
6. Weber U, Jurik AG, Zeijden A, Larsen E, Jorgensen SH, Rufibach K, Schioldan C, Schmidt-Olsen S. Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes: exploring "background noise" toward a data-driven definition of sacroiliitis in early spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2018;70:736-45.
7. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, Ott A, Buelow R, Schmidt CO, Braun J. Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in a large population-based cohort of individuals aged <45 years. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:186-92.
8. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hooft L, de Koning A, Berg IJ, Ramonda R, Baeten D, van der Heijde D, Weel A, Landewé R. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints indicating sacroiliitis according to the assessment of spondyloarthritis international society definition in healthy individuals, runners, and women with postpartum back pain. *Arthritis & Rheumatology* 2018;70:1042-8.
9. Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Imaging in axial spondyloarthritis: diagnostic problems and pitfalls. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2012;38:513-22.
10. Kuschayev SV, Glushko T, Jarraya M, Schuleri KH, Preul MC, Brooks ML, Teytelboym OM. ABCs of the degenerative spine. *Insights Imaging* 2018;9:253-74.
11. Mader R, Verlaan JJ, Eshed I, Bruges-Armas J, Puttini PS, Atzeni F, Buskila D, Reinshtein E, Novofastovski I, Fawaz A, Kurt V, Baraliakos X. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): where we are now and where to go next. *RMD Open* 2017;3:e000472.
12. Mader R, Baraliakos X, Eshed I, Novofastovski I, Bieber A, Verlaan JJ, Kiefer D, Pappone N, Atzeni F. Imaging of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *RMD Open* 2020;6:e001151.
13. Cidem M, Capkin E, Karkucak M, Karaca A. Osteitis condensans ili in differential diagnosis of patients with chronic low back pain: a review of the literature. *Modern Rheumatology* 2012;22:467-9.
14. Urits I, Orhurhu V, Callan J, Maganty NV, Pousti S, Simopoulos T, Yazdi C, Kaye RJ, Eng LK, Kaye AD, Manchikanti L, Viswanath O. Sacral insufficiency fractures: a review of risk factors, clinical presentation, and management. *Current Pain and Headache Reports* 2020;24:10.
15. Micheli LJ, Curtis C. Stress fractures in the spine and sacrum. *Clinics in Sports Medicine* 2006;25:75-88.

Axial Skeleton Injury in Rheumatology Practice

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, and A.V. Novikova

Axial skeleton injury in rheumatology practice is associated with a group of immune-mediated inflammatory diseases under the name of axial spondyloarthritis. Recognizing lesions suggestive of axial spondyloarthritis when performing imaging techniques is crucial in order for the diagnosis to be made. Identifying this pathology can be complicated, especially in the early stages of the disease, with magnetic resonance imaging playing a key role in detecting both subtle inflammatory changes and structural abnormalities in the axial skeleton. However, there are a number of other pathological conditions that may mimic spondyloarthritis, which should be taken into account in differential diagnosis.

Key words: axial spondyloarthritis, sacroiliitis, magnetic resonance imaging, Modic changes, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, condensing osteitis.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар по воспалению и боли

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада^{1, 2}:



Продemonстрировано преимущественное подавление циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления простагландина E₂



25 ЛЕТ
МОВАЛИС®
УСПЕХА В РОССИИ

 **Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016; 88(12):149-158.

2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec; 66(12):803-811.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП. **Код АТХ:** M01AC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза — 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите — 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии); активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25°C (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

PC-RU-101407 от 01.12.2020

Реклама

Клинический случай позднего нейросифилиса с симптомами спинной сухотки и прогрессивного паралича

А.А. Никонов, М.Ю. Максимова

Современное представление о нейросифилисе подразумевает органические изменения в центральной и периферической нервной системе, вызванные инвазией бледной трепонемы в организм человека. Проявления нейросифилиса различны по патологоанатомической картине, клинической картине, течению и прогнозу. В настоящее время благодаря массовым обследованиям пациентов на сифилис, своевременному выявлению и лечению инфицированных лиц неврологи всё реже сталкиваются с такой формой заболевания, как поздний нейросифилис. В результате этого многообразие и непостоянство клинических симптомов приводят к запоздалой диагностике, ошибочной тактике ведения пациентов и, как следствие, снижению эффективности проводимой терапии. В статье представлено клиническое наблюдение позднего нейросифилиса у мужчины 57 лет с клинической картиной спинной сухотки и прогрессивного паралича.

Ключевые слова: нейросифилис, клинические варианты, спинная сухотка, прогрессивный паралич.

Введение

Современное представление о нейросифилисе подразумевает органические изменения в центральной и периферической нервной системе, вызванные проникновением бледной трепонемы в организм плода (врожденный сифилис) или взрослого человека (приобретенный сифилис). Проявления нейросифилиса различны по патологоанатомической картине, клинической картине, течению и прогнозу [1].

Пик заболеваемости нейросифилисом приходился на конец XIX–начало XX века, до внедрения в практику пенициллинотерапии. Случаи позднего нейросифилиса уже к 1970-м годам стали редкостью и практически перестали встречаться в повседневной практике неврологов. Сложилось мнение не только о большой редкости нейросифилиса, но и о преобладании его малосимптомных форм. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации с 1989 по 1996 г. возросла более чем в 60 раз [2–4]. На фоне такого повышения заболеваемости можно было ожидать и увеличения числа случаев нейросифилиса, что и произошло начиная с 1992 г. В Российской Федерации частота регистрации нейросифилиса возросла с 19 случаев в 1992 г. до 987 случаев к 2011 г., причем большую часть из них (68,6%) составили поздние формы [3–9].

В настоящее время используется следующая классификация нейросифилиса [1, 8].

1. Врожденный нейросифилис.

2-е неврологическое отделение ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

Алексей Александрович Никонов – канд. мед. наук, врач-невролог.

Марина Юрьевна Максимова – докт. мед. наук, профессор, рук. отделения.

Контактная информация: Никонов Алексей Александрович, nikonofff@mail.ru

2. Ранний нейросифилис: как правило, развивается у пациентов с первичным или вторичным сифилисом в первые 2–3 года после инфицирования. При раннем нейросифилисе в патологический процесс преимущественно вовлекаются сосуды и оболочки мозга (менинговаскулярный сифилис, сифилитический менингит, сифилитический менингомиелит) [10].

3. Поздний нейросифилис: развивается у пациентов с третичным сифилисом спустя 4–15 лет после инфицирования и проявляется спинной сухоткой, прогрессивным параличом, гуммой головного или спинного мозга [11–13]:

– спинная сухотка (*tabes dorsalis*) – клинический вариант нейросифилиса, обусловленный воспалительной инфильтрацией и дегенерацией задних канатиков спинного мозга и задних корешков спинномозговых нервов. В клинической картине преобладают нарастающая сенситивная атаксия, нарушения глубокой чувствительности, снижение сухожильных рефлексов, стреляющая боль в ногах, синдром Аргайлла Робертсона, атрофия зрительных нервов, глухота [1, 8];

– прогрессивный паралич (болезнь Бейля) – представляет собой энцефалитическую форму нейросифилиса и проявляется медленно нарастающими нарушениями когнитивных функций с изменениями личности вплоть до развития деменции. Нередко встречаются депрессия, бредовые расстройства, галлюцинации. В клинической картине также могут выявляться дизартрия, снижение тонуса и силы мышц, экстрапирамидная симптоматика, тазовые нарушения, эпилептические приступы [11, 14];

– сифилитическая гумма – представляет собой сифилитическую бессосудистую гранулему, чаще всего локализирующуюся на нижней поверхности, реже на верхнелатеральной поверхности полушарий большого мозга. В случае связи с твердой мозговой оболочкой гранулема может

быть расценена как локальная форма менингита. В ряде случаев выявляются гуммы спинальной локализации [14].

Представляем клиническое наблюдение позднего нейросифилиса с симптомами спинной сухотки и прогрессирующего паралича.

Клиническое наблюдение

Пациент П., 57 лет, поступил во 2-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» с *направительным диагнозом*: цереброваскулярная болезнь: дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация; последствия нарушения мозгового кровообращения с развитием инфаркта в стволе головного мозга.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на выраженную неустойчивость при ходьбе, общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, легкую слабость в ногах при ходьбе, дрожание правой кисти, снижение концентрации внимания и памяти на текущие события, эмоциональную лабильность, сниженный фон настроения, эпизодически возникающую боль в области живота, эпизоды недержания мочи и кала.

Из *анамнеза* известно, что в течение длительного времени у пациента отмечается артериальная гипертония с повышением артериального давления до 160/90 мм рт. ст. Регулярно принимает гипотензивные препараты и аспирин кардио. Со слов пациента, около 17–18 лет назад (медицинская документация не представлена) проводилось адекватное лечение по поводу сифилиса. В последующем при проведении контрольных анализов периодически определялось повышение уровня суммарных антител к бледной трепонеме, что рассматривалось врачом-инфекционистом по месту жительства как клинически незначимый маркер перенесенного заболевания. С 2015 г. пациент стал отмечать общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, неустойчивость при ходьбе, постепенное снижение памяти на текущие события, нарушение сна, эмоциональную лабильность со склонностью к депрессии, боль в области пояснично-крестцового отдела позвоночника. Симптоматика имела тенденцию к постепенному медленному прогрессированию. Многократно обследовался в поликлинике по месту жительства и различных стационарах с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация; синдром паркинсонизма; вестибулопатия; распространенный остеохондроз позвоночника; тревожно-депрессивное расстройство (выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника и спинного мозга, электронейромиография). В 2018 г. появились приступы боли в животе (при обследовании был выявлен дивертикулез толстого кишечника); проводилось лечение (в том числе оперативное вмешательство) с незначительным эффектом. Пациент стал отмечать слабость в ногах, значительно усилилась неустойчивость при ходьбе. 20.02.2020 г. был госпитализирован в стационар с диагнозом: острое

нарушение мозгового кровообращения с образованием инфаркта в стволе мозга.

В неврологическом статусе отмечались дизартрия, нарастание слабости в левой ноге и неустойчивости при ходьбе. В последующие несколько месяцев наблюдалось ухудшение состояния в виде нарастания общей слабости и атаксии при ходьбе, эмоциональной лабильности с тенденцией к депрессии, постепенного прогрессирования снижения концентрации внимания и памяти (на текущие и прошедшие события), снижения остроты зрения, появления эпизодов недержания мочи и кала.

В *неврологическом статусе при поступлении* обращает на себя внимание следующая симптоматика:

- эмоционально лабилен, фон настроения снижен, снижена критика к своему состоянию;
- снижены концентрация внимания и память на текущие и прошедшие события. Оценка по шкале MMSE (Mini-mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) 21 балл (деменция легкой степени выраженности);
- менингеальных симптомов нет;
- зрачки сужены, фотореакции отсутствуют (синдром Аргайлла Робертсона);
- легкий парапарез в проксимальных отделах нижних конечностей (более выраженный в левой ноге);
- мышечный тонус умеренно повышен по экстрапиримидному типу в сгибателях и пронаторах правого предплечья;
- мелкоамплитудный тремор покоя и постуральный тремор в правой кисти;
- сухожильные рефлексы в руках живые, равномерные, коленные – резко снижены, ахилловы – не вызываются;
- двусторонний рефлекс Бабинского;
- значительно выраженная сенситивная атаксия при ходьбе (перемещается самостоятельно с опорой на трость), в пробе Ромберга падает;
- нарушение суставно-мышечного чувства в дистальных отделах ног и вибрационной чувствительности в ногах;
- нарушение функций тазовых органов: отмечаются эпизоды недержания мочи и кала.

Результаты проведенного обследования:

- анализ крови на сифилис: суммарные антитела (иммуноферментный анализ (ИФА)) обнаружены; RPR (rapid plasma reagin – тест быстрых плазменных реагинов) *Treponema pallidum* отрицательный. В кожно-венерологическом диспансере по месту жительства получена справка о том, что пациент может находиться в стационаре общего профиля;
- в общем клиническом и биохимическом анализах крови (в том числе уровень электролитов плазмы крови), коагулограмме, общем анализе мочи существенных отклонений от нормы не выявлено;
- электроэнцефалография: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга; дисфункция срединно-стволовых структур. Признаков эпилептической активности не выявлено;

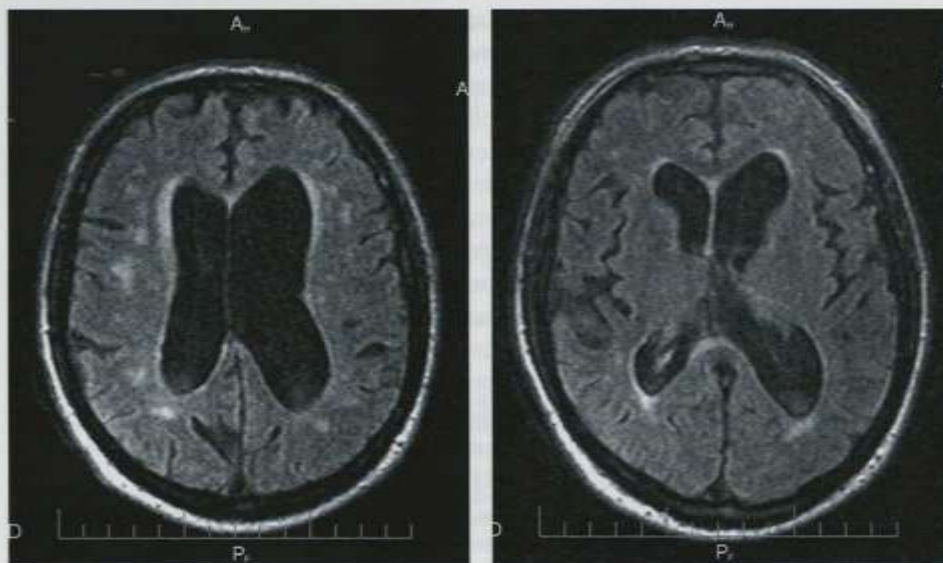


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента П. с поздним нейросифилисом. Многоочаговые изменения в субкортикальных и перивентрикулярных отделах белого вещества полушарий большого мозга; признаки арезорбтивной гидроцефалии; расширение субарахноидальных пространств полушарий большого мозга.

- трансторакальная эхокардиография: без существенных изменений;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: атеросклероз со стенозированием брахиоцефальных артерий до 20–35%;
- консультация нейропсихолога: выявлено значительно выраженное нарушение памяти и концентрации произвольного внимания; заинтересованность заднелобных, височных и теменно-затылочных отделов мозга;
- МРТ головного мозга: субкортикально и в глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого моз-

га определяются множественные одиночные и сливные гиперинтенсивные на T2-ВИ (T2-взвешенное изображение) очаги; асимметричное расширение желудочков мозга; признаки гиперинтенсивности белого вещества полушарий большого мозга (рис. 1);

- МРТ шейного отдела спинного мозга: признаки нарушения статики, остеохондроза шейного отдела позвоночника. Сигнал от структур спинного мозга на данном уровне не изменен;
- МРТ грудного отдела спинного мозга: данные соответствуют изменениям в спинном мозге, вероятнее всего, поствоспалительного характера (специфического генеза) (рис. 2). Остеохондроз, спондилез, спондилоартроз грудного отдела позвоночника;
- люмбальная пункция: получена бесцветная цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) (прозрачность неполная), вытекавшая отдельными каплями с нормальной скоростью; белок в ЦСЖ 0,674 г/л (норма 0,15–0,45 г/л); глюкоза 2,6 ммоль/л (норма 2,2–3,3 ммоль/л); цитоз (клеток/мкл) – 442/3, лимфоциты 84 клетки, нейтрофилы измененные 15 клеток, макрофаги 1 клетка; ИФА-диагностика инфекций в ЦСЖ: иммуноглобулин М (IgM) и IgG к *T. pallidum* 47,2 – положительно (норма 0–0,9 cut-off);
- реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и реакция иммобилизации бледной трепонемы (РИБТ): кровь: РИФ – положительная (4+), РИБТ – положительная (75%); ЦСЖ: РИФ – положительная (4+), РИБТ – положительная (58%).



Рис. 2. МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга того же пациента. Изменения в спинном мозге на уровне позвонков Th₅–Th₆, вероятнее всего, поствоспалительного характера. Грыжа межпозвоночного диска Th₆–Th₇ без признаков компрессии нервных структур.

Обсуждение

У пациента можно выделить следующие критерии, необходимые для диагностики позднего нейросифилиса:

- 1) характерные неврологические синдромы (спинная сухотка, прогрессивный паралич). В клинической картине помимо табетических явлений (атаксия, резкое снижение коленных и отсутствие ахилловых рефлексов, нарушения глубокой чувствительности, отсутствие световой реакции

зрачков, "кишечные кризы" в анамнезе) отмечаются когнитивные расстройства, снижение критики и самокритики, тазовые нарушения, патологические стопные рефлексы, экстрапирамидные симптомы, т.е. наблюдается сочетание спинной сухотки и прогрессивного паралича;

2) положительные трепонемные (РИФ, РИБТ, ИФА) реакции при исследовании крови и ЦСЖ;

3) характерные патологические изменения в ЦСЖ (признаки воспалительных изменений с лимфоцитарным плеоцитозом, повышение уровня белка более 0,6 г/л);

4) результаты МРТ головного и спинного мозга, которые не позволяют установить специфичность процесса, однако дают возможность определить его локализацию и исключить другие заболевания [15, 16].

Терапию нейросифилиса проводят в стационарных условиях. Наиболее эффективный метод – внутривенное введение высоких доз препаратов пенициллина в течение 2–3 нед. Внутримышечное введение препаратов пенициллина не обеспечивает достаточную концентрацию антибиотика в ЦСЖ, поэтому при невозможности внутривенной терапии внутримышечное введение пенициллинов сочетают с приемом пробенецида (замедляет выведение пенициллина). У пациентов с нейросифилисом и аллергией на пенициллин применяют цефтриаксон [17]. В 1-е сутки лечения нейросифилиса может произойти временное нарастание неврологической симптоматики, сопровождающееся повышением температуры тела, интенсивной головной болью, тахикардией, артериальной гипотонией, артралгиями. В таких случаях пенициллинотерапию дополняют назначением противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов. Эффективность лечения оценивают по регрессу симптоматики и изменений в ЦСЖ. Контроль эффективности лечения пациентов с нейросифилисом проводят в течение 2 лет путем исследования ЦСЖ каждые 6 мес. Возникновение дополнительных неврологических нарушений или нарастание существующих неврологических симптомов, а также сохраняющийся цитоз в ЦСЖ являются показаниями для повторного курса лечения [4, 12, 17]. Пациент, описанный в нашем наблюдении, был направлен для проведения этиотропного лечения в кожно-венерологический диспансер по месту жительства.

В настоящее время благодаря массовым обследованиям пациентов на сифилис, своевременному выявлению

и лечению инфицированных лиц неврологи всё реже сталкиваются с такой формой болезни, как поздний нейросифилис. В результате этого многообразие и непостоянство клинических симптомов приводят к запоздалой диагностике, ошибочной тактике ведения пациентов и, как следствие, снижению эффективности проводимой терапии. Также сложности в диагностике нейросифилиса заключаются в том, что современный патоморфоз этого заболевания характеризуется увеличением частоты серорезистентных, атипичных, малосимптомных и стертых форм.

Список литературы

1. Мавлютова Г.И., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф. Нейросифилис. Практическая медицина 2014;2(78):31-6.
2. Колоколова А.М., Колоколов О.В., Абрамова Т.П. Патоморфоз клинических проявлений нейросифилиса (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2012;8(2):463-9.
3. Бакулев А.Л., Колоколов А.П., Суворов А.П. Об особенностях сифилиса нервной системы. Вестник дерматологии и венерологии 2002;4:53-7.
4. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис. От диагноза к лечению. Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника. Вестник дерматологии и венерологии 2010;1:28-34.
5. Довжанский С.И. Клиническая оценка серорезистентности при сифилисе. Русский медицинский журнал 1998;6(15):15-9.
6. Britton LJ, Jorner BE, Ewart AN. Neurosyphilis: not be forgotten. Internal Medicine Journal 2004;34(5):299-300.
7. Катунин Г.Л., Фриго Н.В., Ротанов С.В. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии 2011;3:18-26.
8. Аковбян В.А., Прохоренков В.И., Новиков А.И. Сифилис. М.: Медкнига; 2002. 300 с.
9. Scheck DN, Hook EW 3rd. Neurosyphilis. Infectious Disease Clinics of North America 1994;8(4):769-95.
10. Маргулис М.С. Ранний нейросифилис. Патологическая анатомия, патогенез и клиника. М.: Медгиз; 1949. 215 с.
11. Мингалеев А.А., Мавлютова Г.И., Газизов Р.М. Третичный сифилис. Учебное пособие для врачей. Казань: Меддок; 2010. 24 с.
12. Coyle PK, Dattwyler R. Spirochetal infection of the central nervous system. Infectious Disease Clinics of North America 1990;4(4):731-46.
13. Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1971. 432 с.
14. Самцов А.В. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. СПб.: СпецЛит; 2006. 128 с.
15. Gass JD, Braunstein RA, Chenoweth RG. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. Ophthalmology 1990;97(10):1288-97.
16. Hama K, Ishigushi H, Tuji T, Miwa H, Kondo T. Neurosyphilis with meiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities. Internal Medicine 2008;47(20):1813-7.
17. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис. От диагноза к лечению. Часть II. Диагностика, терапия, прогноз. Вестник дерматологии и венерологии 2010;2:20-5.

Clinical Case Report of Late Neurosyphilis with Symptoms of Tabes Dorsalis and Progressive Paralysis

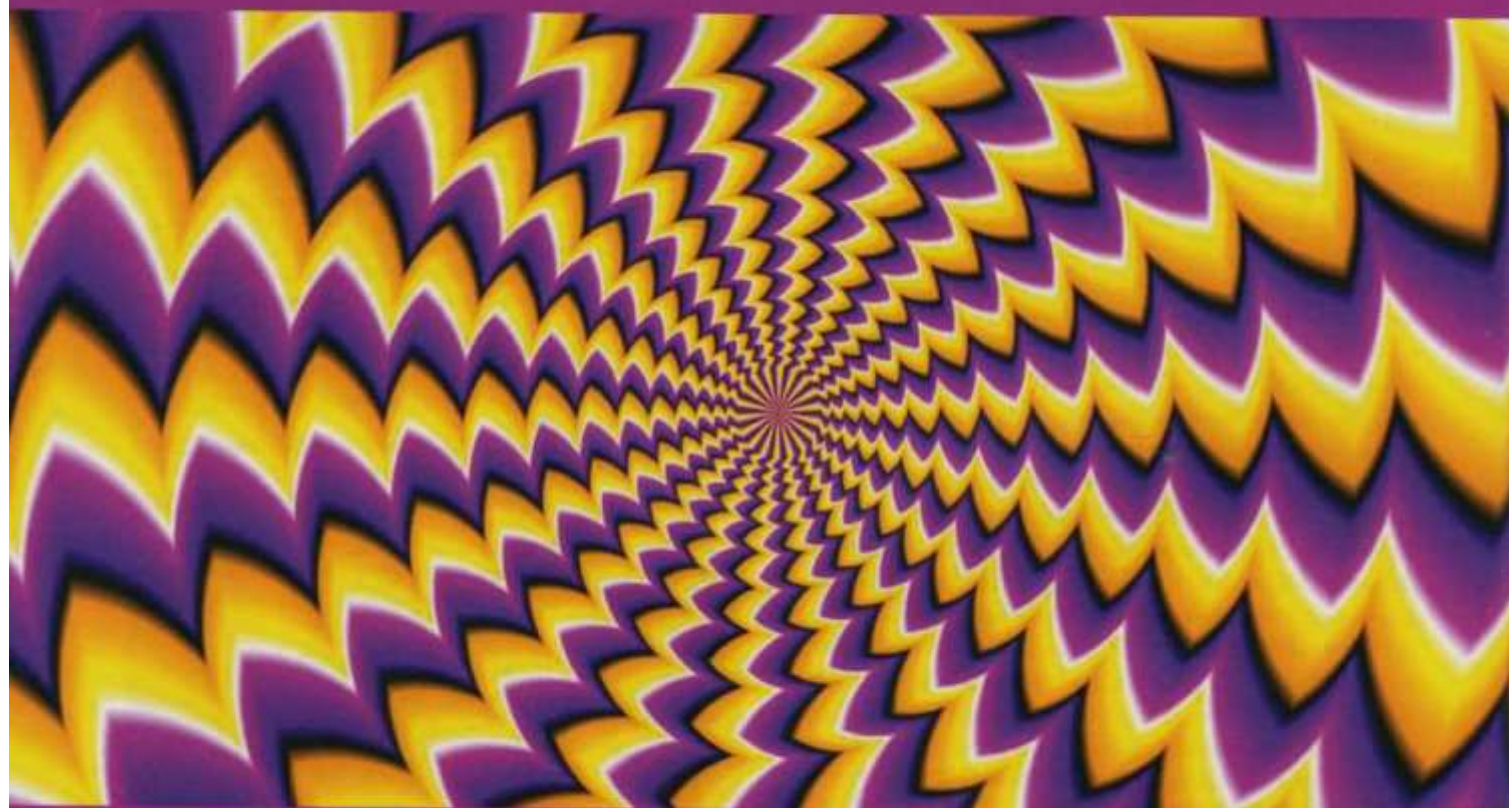
A.A. Nikonov and M. Yu. Maksimova

Current understanding of neurosyphilis implies organic changes in the central and peripheral nervous system caused by the invasion of *Treponema pallidum* into the human body. Clinical manifestations of neurosyphilis vary in their anatomical appearance, clinical presentation, course and prognosis. Due to mass patient screening for syphilis and timely detection and treatment of infected individuals, late neurosyphilis as one of the disease forms is becoming less frequent in neurology clinical practice. Therefore, diversity and inconstancy of clinical manifestations result in late diagnosis, wrong treatment strategy, and as a consequence, reduced treatment efficacy. In this paper, we present a clinical case report of late neurosyphilis in a 57-year-old man with clinical manifestations of tabes dorsalis and progressive paralysis.

Key words: neurosyphilis, clinical variants, tabes dorsalis, progressive paralysis.

5-е Штульмановские чтения
Неврология
В клинических примерах

26 - 27 ноября 2021, Москва



Председатель: Левин Олег Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской академии неврологии, Москва

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

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

РОКОНА®

ФЛУВОКСАМИН 50 и 100 мг

МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР
ОБРАТНОГО ЗАХВАТА
СЕРОТОНИНА

НЕ БОЙСЯ,
Я С ТОБОЙ



- для терапии депрессий различного генеза (в том числе тревожных и диссомнических) и обсессивно-компульсивных расстройств^{1, 2}
- обладает высоким сродством к сигма-1-рецепторам, действуя как их агонист¹
- производится только из европейской субстанции³



РУ ЛП-005047

АО «Рафарма», 115201, г. Москва, Каширское шоссе, д. 22, кор. 4, стр. 7; +7 (495) 730-16-46, rafarma@rafarma.ru

1. Инструкция по медицинскому применению.

2. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract.* 2006;60(4):482-91.

3. Сведения из Государственного реестра лекарственных средств (сайт grls.rosminzdrav.ru). Фармацевтическая субстанция флувоксамин производства Синтон, с.р.о., Чехия

Информация предназначена для медицинских, фармацевтических работников Реклама



РАФААРМА



Восполнение дефицита коэнзима Q₁₀¹



Восстановление нарушенного энергообмена нейронов^{2, 3}

Живи активно, мысли ясно!



Видимая эффективность с первых дней приема^{4, 5}



Ноотропное и антиастеническое действие⁵

НОБЕН®



Регистрационный номер: ГИСР-005040/09

Международное непатентованное или проприетарное наименование: идебенон. Лекарственная форма: капсулы, 30 мг.

Показания к применению: при лечении когнитивных и поведенческих нарушений в результате дефицита коэнзима Q₁₀ в старшем и дегенеративном происхождении. При лечении когнитивных и поведенческих нарушений на фоне цереброваскулярной недостаточности и возрастных инволюционных изменений головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к идебенону или другим компонентам препарата, артериальная гипотензия, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет. **С осторожностью:** дефицит аскорбиновой кислоты, заболевания печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Безопасность применения препарата у беременных женщин не установлена. Применение препарата в период кормления грудью противопоказано. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, необходимо прекратить грудное вскармливание. **Способ применения и дозы:** взрослым и детям старше 12 лет по 30 мг 2-3 раза в сутки. Курс лечения составляет 4 недели. **Побочные действия:** головокружение, тошнота, диарея, боль в спине. Лечение всех побочных действий прекратить и обратиться к врачу. **Передозировка:** Симптомы: усиление выраженности побочных действий. Лечение: при необходимости назначить симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** не установлено. **Особые указания:** применять идебенон можно у пациентов, принимающих препараты, снижающие артериальное давление или стимулирующие работу сердца. **Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** в период лечения препаратом необходимо избегать вождения транспортных средств, требующих повышенной концентрации внимания и быстрого психоэмоционального реагирования, так как при управлении транспортными средствами, обуславливая двигательные изменения, возможны некоторые побочные эффекты. **Условия отпуска:** без рецепта.

Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в оригинальной упаковке. Для детей недоступно. Срок годности: 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

СНП № 04.04.2027 на основании ИМН № 30.03.2021

1. Bhatnagar A, Rastogi A. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties, and Therapeutic Use in Age-Related Cognitive Decline. J Clin Pharm Ther. 2013;38(1):1-11. 2. Bhatnagar A, Rastogi A. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of idebenone. J Clin Pharm Ther. 2013;38(1):1-11. 3. Bhatnagar A, Rastogi A. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of idebenone. J Clin Pharm Ther. 2013;38(1):1-11. 4. Bhatnagar A, Rastogi A. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of idebenone. J Clin Pharm Ther. 2013;38(1):1-11. 5. Bhatnagar A, Rastogi A. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of idebenone. J Clin Pharm Ther. 2013;38(1):1-11.

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

ООО «Ривант Фармацевтика», 125175, Москва, Ленинградский проспект, д. 1, стр. 1, филиал «Центр «Идебенон»

Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81, www.idealent

РЕКЛАМА