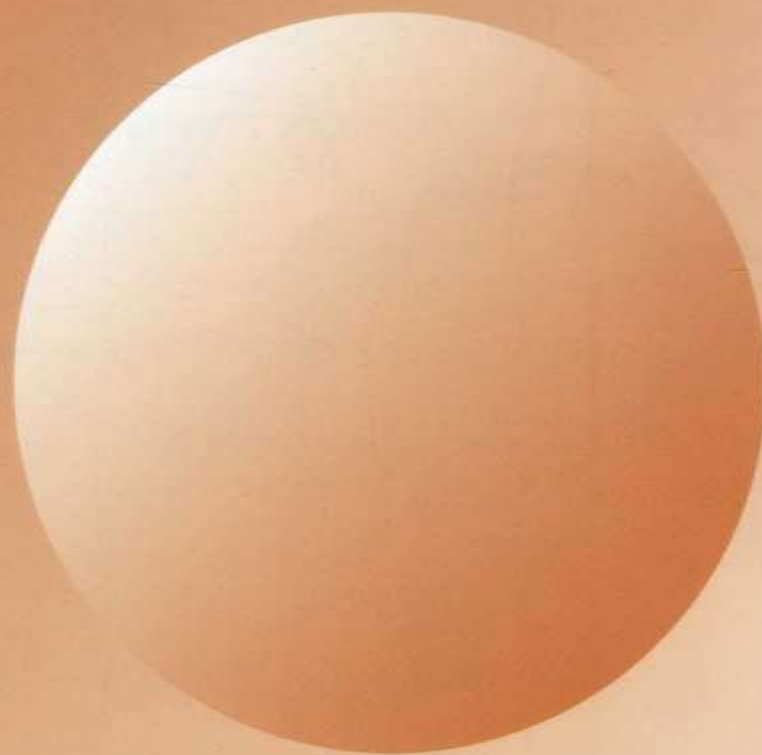


#1 2022

ISSN 2226-0757

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



АТМОСФЕРА
atmosphere

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ



ПК-Мерц

лечение неврологических заболеваний

Способствует улучшению состояния пациента при*:

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

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

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

ООО «Мерц Фарма»

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

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



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

К.И. Семенов

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

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

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Учредитель/издатель:

ООО "Издательское предприятие "Атмосфера".

Почтовый адрес издательства:

127018 Москва, ул. Суцеевский 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: klushnikov@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.группаморе.рф/>

Тираж 6000 экз. Цена свободная

© 2022 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

- Актуальные вопросы неврологии **3** Сывороточные биомаркеры при повреждении головного мозга
Н.Р. Мухамедеева, О.В. Качемаева, И.В. Бузаев, Р.М. Галимова, И.И. Юсупова, Ш.З. Загидуллин, Н.Ш. Загидуллин
- Научный обзор **12** Диабетическая полиневропатия: от патогенеза к диагностике и лечению
К.В. Антонова, О.В. Лагода
- 22** Комплексная терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях
Н.В. Пизова, Н.А. Пизов, А.В. Пизов
- Клинический опыт **32** Стентирование внутренней сонной артерии: вариабельность результатов ангиореконструктивных вмешательств
И.А. Синицын, В.Л. Щипакин, А.Ю. Кошечев, Р.Б. Медведев, В.А. Аннушкин, А.А. Раскуражев, М.М. Танащян
- 39** Эмоциональные нарушения у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение
Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, Е.А. Яковенко, Т.И. Анисимова, Е.Б. Карповская, В.С. Василенко, Д.В. Чередниченко
- 46** Опыт замены препаратов амантадина при болезни Паркинсона
А.В. Карабанов, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин
- 50** Перспективы в лечении астении врачами первичного звена обзор результатов исследования ТОНУС
В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов
- Лекции **62** Терапия сосудистых коморбидных пациентов с хронической ишемией мозга в эпоху коронавирусной пандемии
И.П. Амелина, Э.Ю. Соловьева
- 72** Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы
М.В. Путилина

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).

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. Odinaev (St. Petersburg)

P.I. Pilipenko (Novosibirsk)

M.A. Piradov (Moscow)

S.V. Prokopenko (Krasnoyarsk)

M.V. Putilina (Moscow)

A.A. Skoromets (St. Petersburg)

A.I. Fedin (Moscow)

N.V. Fedorova (Moscow)

K.R. Chaudhuri (London)

N.N. Yakhno (Moscow)

Technical Editor

G.V. Khodasevich

Corrector

K.I. Semenov

Processing of Illustrations

K.I. Semenov

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

Responsibility for the content of advertising, advertisers are.

Founder/publisher: LLC "Atmosphere".

Postal address of publisher:

127018, Moscow, 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
© 2022 LLC "Atmosphere"

- Topics of Interest in Neurology
- 3 Serum Biomarkers for Brain Injury
N.R. Mukhamadeeva, O.V. Kachemaeva, I.V. Buzaev, R.M. Galimova, I.I. Yusupova, Sh.Z. Zagidullin, and N.Sh. Zagidullin
- Review
- 12 Diabetic Polyneuropathy: from Pathogenesis to Diagnosis and Treatment
K.V. Antonova and O.V. Lagoda
- 22 Complex Therapy of Cognitive Impairment in Cerebrovascular Diseases
N.V. Pizova, N.A. Pizov, and A.V. Pizov
- Clinical Experience
- 32 Internal Carotid Artery Stenting: Outcome Variance in Angioplasty Interventions
I.A. Sinitsyn, V.L. Shchipakin, A.Yu. Koshcheev, R.B. Medvedev, V.A. Annushkin, A.A. Raskurazhev, and M.M. Tanashyan
- 39 Emotional Disturbances and Their Treatment in Patients with Somatoform Disorders
L.S. Chutko, S.Yu. Surushkina, E.A. Yakovenko, T.I. Anisimova, E.B. Karpovskaya, V.S. Vasilenko, and D.V. Cherednichenko
- 46 Experience of Switching between Amantadine Forms in Parkinson's Disease
A.V. Karabanov, I.A. Ivanova-Smolenskaya, and S.N. Illarionov
- 50 Perspectives for Asthenia Treatment by Primary Care Physicians: a Review of Data from the TONUS Clinical Trial
V.N. Shishkova and A.I. Martynov
- Lectures
- 62 Treatment for Patients with Vascular Comorbidities and Chronic Cerebral Ischemia in the Era of the Coronavirus Disease Pandemic
I.P. Amelina and E.Yu. Solovieva
- 72 Effective Neuromodulation as a Basis for State-of-the-Art Neuroprotection in the Treatment of Vascular Disorders of the Nervous System
M.V. Putilina

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).

SUBSCRIPTION INDEX IN THE CONSOLIDATED CATALOGUE "PRESS OF RUSSIA" E38949

DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12406

Сывороточные биомаркеры при повреждении головного мозга

Н.Р. Мухамадеева, О.В. Качемаева, И.В. Бузаев, Р.М. Галимова, И.И. Юсупова, Ш.З. Загидуллин, Н.Ш. Загидуллин

Возможность применения сывороточных биомаркеров у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза остается сложным и не до конца решенным вопросом из-за неспецифичности биомаркеров, различий в дизайне проведенных исследований и т.д. Можно выделить гемодинамические и кардиальные биомаркеры (натрийуретические пептиды, тропонины и др.), маркеры эндотелиальной дисфункции (клеточный фибронектин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂), коагуляционные (D-димер, фибриноген), воспалительные (С-реактивный белок и др.), стрессорные (кортизол и копептин) биомаркеры, а также молекулы, отражающие непосредственное повреждение нейрональной и глиальной ткани (глиальный фибриллярный кислый белок, матричная металлопротеиназа-9, нейронспецифическая енолаза, белок S100B). Их можно использовать как с целью диагностики повреждения мозга при цереброваскулярных и других заболеваниях центральной нервной системы (ишемические и геморрагические инсульты, церебральный венозный тромбоз, черепно-мозговая травма, контроль деструкции мозговой ткани при использовании фокусированного ультразвука и т.д.), так и для более точного прогнозирования непосредственных и отдаленных исходов того или иного заболевания. Целью настоящего обзора являлся анализ трансляционного потенциала наиболее перспективных сывороточных биомаркеров повреждения ткани головного мозга, которые в настоящее время активно исследуются в эксперименте (у модельных животных) и в неврологической клинике.

Ключевые слова: инсульт, черепно-мозговая травма, повреждение головного мозга, биомаркеры, отдаленные события.

Биомаркер – это индикатор нормального или патологического биологического процесса, а также реакции на воздействие или вмешательство [1]. Идеальный биомаркер крови должен быть надежным, быстро измеряемым и легкодоступным. Так, в 1965 г. был открыт новый белок, входящий в состав миофибриллярного аппарата сердца, впоследствии получивший название “тропонин”. Обнаружение тропонина произвело революцию в диагностике и лечении пациентов с острым коронарным синдромом, а также с многими другими заболеваниями [2, 3]. Отдельные биомаркеры, а также сочетания биомаркеров (мультимаркерные шкалы) используются для прогнозирования развития отдаленных сердечно-сосудистых событий [4].

В то же время роль биомаркеров крови при повреждении головного мозга остается неясной. Биомаркеры должны позволять получать ответы на вопросы, касающиеся механизма повреждения головного мозга, а также прогноза, стратегии ведения пациента и вторичной профилактики. На сегодняшний день исследованные сывороточные маркеры повреждения головного мозга недостаточно чувствительны и специфичны. Трудности в поиске диагностических и прогностических маркеров при этом заключаются в гетерогенности причин повреждения и сложности патогенетического механизма повреждения головного мозга, наличии гематоэнцефалического барьера. Как и в кардиологии, наиболее перспективным инструментом диагностики мо-

Наиля Рифхатовна Мухамадеева – врач-кардиолог Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа.

Ольга Валерьевна Качемаева – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” МЗ РФ, врач-невролог Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа.

Игорь Вячеславович Бузаев – докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” МЗ РФ, директор по развитию Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа.

Резида Маратовна Галимова – канд. мед. наук, ассистент кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” МЗ РФ, врач-нейрохирург Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа.

Илюзя Ильгизовна Юсупова – студентка V курса лечебного факультета ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” МЗ РФ, Уфа.

Шамиль Зарифович Загидуллин – докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” МЗ РФ, Уфа.

Науфаль Шамилович Загидуллин – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” МЗ РФ, рук. направления “Интеллектуальная кардиология” Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа.

Контактная информация: Галимова Резида Маратовна, rezida@galimova.com

жет стать мультимаркерная панель повреждения головного мозга [5].

Имеются данные о потенциале использования следующих групп биомаркеров в отношении повреждения головного мозга:

1) гемодинамические и кардиальные маркеры – мозговой натрийуретический пептид (BNP) и кардиальный тропонин (сTn);

2) маркеры эндотелиальной дисфункции – клеточный фибронектин (с-FN), эндотелин-1, гомоцистеин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A_2 (Lp-PLA₂), также известная как ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов, ассоциированный с беременностью белок А плазмы;

3) коагуляционные маркеры – D-димер, α_2 -антиплазмин, антитромбин III, β -тромбоглобулин, фибриноген, фибриноген-А, активатор плазминогена, фрагмент протромбина 1.2, комплексы тромбин/антитромбин, тромбомодулин, фактор Виллебранда;

4) воспалительные маркеры – С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли α , ИЛ-6 и ИЛ-10, Е-селектин, Р-селектин, молекула межклеточной адгезии-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1, тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1, адипонектин, клеточный фибронектин, ферритин, матричные металлопротеиназы, прокальцитонин, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, рецептор конечного продукта гликирования, сывороточный белок амилоида А.

Следует отметить, что в настоящее время появляются всё новые методики прицельного воздействия на определенные участки головного мозга (например, МР-направленный (МР – магнитно-резонансный) фокусированный ультразвук и др.), при этом степень повреждения мозговой ткани также требует тщательной оценки.

Целью настоящего обзора являлся анализ результатов исследований сывороточных биомаркеров повреждения ткани головного мозга, их диагностической и прогностической значимости.

Гемодинамические и кардиальные биомаркеры

Мозговой натрийуретический пептид, также называемый натрийуретическим пептидом типа В, является одним из основных гемодинамических биомаркеров, изучаемых в том числе в контексте повреждения головного мозга. Мозговой натрийуретический пептид – нейрогормон, первоначально идентифицированный в головном мозге свиньи. Последующие исследования показали, что у людей BNP наиболее обильно экспрессируется в сердце [6]. Физиологически BNP оказывает мочегонное, натрийуретическое и гипотензивное действие и повышает выведение натрия с мочой, что приводит к увеличению объема мочи, расслабляет гладкие мышцы сосудов и подавляет как симпатическую, так и ренин-ангиотензин-альдостеро-

новую систему [7]. Мозговой натрийуретический пептид синтезируется в виде прогормона (proBNP), который после выхода в кровоток расщепляется на биологически активный С-концевой фрагмент и неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP). Период полувыведения и стабильность NT-proBNP в несколько раз превышают период полураспада BNP, что, как правило, приводит к более высоким концентрациям NT-proBNP. В сердце BNP может вырабатываться как предсердиями, так и желудочками в ответ на увеличение нагрузки. Однако из-за большей массы желудочков 70% всего BNP вырабатывается именно в них [8]. Повышенный уровень BNP связан с высоким риском инсульта. По данным европейского консорциума популяционных когортных исследований, включавших 58 000 пациентов, повышение уровня NT-proBNP в течение 8 лет было связано с увеличением риска ишемического и геморрагического инсультов. Пациенты из 4-го квартиля по уровню NT-proBNP (>82,2 пг/мл) имели в 2 раза более высокий риск инсульта, чем пациенты из 1-го квартиля (NT-proBNP <20,4 пг/мл), независимо от других факторов риска [9]. В исследовании, включавшем 381 пациента, госпитализированного в инсультное отделение с диагнозом транзиторной ишемической атаки (ТИА), пороговое значение NT-proBNP >800 пг/мл оказалось независимым предиктором риска инсульта в последующие 37 мес, причем риск был самым высоким у пациентов с кардиоэмболической ТИА [10]. Повышенные уровни NT-proBNP позволяют прогнозировать риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих антикоагулянтную терапию. В субисследовании RE-LY 6189 пациентов с ФП были рандомизированы в группы лечения варфарином или дабигатраном; при этом у пациентов с уровнями NT-proBNP в плазме 4-го квартиля (>1402 нг/л) годовой риск инсульта составлял 2%, в то время как у пациентов 1-го квартиля (<387 нг/л) – 0,8% [11]. Среди всех биомаркеров кардиоэмболического инсульта BNP и NT-proBNP являются наиболее доказательными с точки зрения перспектив их практического использования. Так, связь повышенного уровня BNP в плазме с кардиоэмболическим инсультом подтверждается результатами нескольких систематических обзоров и метаанализов [12, 13]. Показано, что уровень NT-proBNP >505 пг/мл имеет чувствительность 93% и специфичность 72% для выявления ФП-ассоциированных инсультов [14].

Кардиальные тропонины представляют собой интегральные регуляторные белки, расположенные на тонких актиновых филаментах внутри миоцитов поперечнополосатой сердечной мышцы и высвобождаемые при повреждении кардиомиоцита. Эти белки отвечают за сложный цикл сокращения–расслабления миоцитов [15]. Повышение уровня сTn, часто связанное с отклонениями на электрокардиограмме и клиническими признаками дисфункции левого желудочка, выявляется у 20% пациентов после инсульта, особенно при субарахноидальном крово-

излиянии [16]. По данным обсервационных исследований, у 30–60% пациентов с острым ишемическим инсультом при поступлении в стационар наблюдается повышенный уровень высокочувствительного сТп (hs-сТп) [3]. В нескольких исследованиях при остром ишемическом инсульте установлена связь повреждения миокарда, проявившегося в виде повышения уровня сТп, с неблагоприятными исходами и, в частности, с более чем 2-кратным увеличением смертности [17–19]. Помимо корреляции со смертностью повышенный уровень hs-сТп у пациентов с инсультом был ассоциирован с большей частотой серьезных сердечно-сосудистых событий [20, 21]. Более того, повышенный уровень hs-сТп также связан с тяжестью поражения сосудов головного мозга и нарушением когнитивных функций [22, 23]. В когорте пациентов с впервые перенесенным инсультом легкой и средней степени тяжести у лиц с уровнями hs-сТп в верхнем квартиле вероятность развития когнитивных нарушений была в 1,8 раза выше, чем в контроле, причем эта корреляция сохранялась в течение 3 лет после перенесенного инсульта [23].

Еще одной областью применения сТп является определение цереброкardiaльных синдромов. Известно, что одним из механизмов вовлечения в патологический процесс сердца у больных с инсультом служит повреждение миокарда, вызванное центрально-опосредованным высвобождением катехоламинов в ответ на гипоперфузию заднего гипоталамуса. Кардиальная миофибриллярная дегенерация у пациентов, умерших от острого инсульта, гистологически неотличима от гибели миоцитов, вызванной инфузией катехоламинов или реперфузией транзиторно ишемизированного миокарда [24]. Всё больше данных свидетельствуют о том, что инсульт, поражающий островковую долю, которая играет центральную роль в автономном контроле сердечно-сосудистой функции, ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных сердечных исходов, включая нейрогенное повреждение сердца. Области головного мозга, связанные с повышением уровня сТп, обычно включают правую заднюю, верхнюю и среднюю островковые доли, а также правую нижнюю теменную долю [15].

Биомаркеры эндотелиальной дисфункции

Клеточный фибронектин – это гликопротеин, который продуцируется в основном эндотелиальными клетками, особенно эндотелием сосудов. Повышенные уровни с-FN коррелировали с конечными точками исходов инсульта. По данным систематического обзора, с-FN был связан с геморрагической трансформацией, тяжелым отеком головного мозга и неблагоприятным исходом [25].

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂ – фермент, экспрессируемый преимущественно лейкоцитами, который участвует в метаболизме липопротеидов низкой плотности и их распаде до провоспалительных медиаторов. Этот сосудисто-специфический воспалительный био-

маркер экспрессируется в некротическом ядре атеросклеротической бляшки и связан с воспалением и нестабильностью бляшки. Диагностические тесты с определением Lp-PLA₂ доступны и могут использоваться в клинической практике для долгосрочного прогнозирования сердечно-сосудистого риска [26, 27]. В ряде работ отмечена определенная роль Lp-PLA₂ как биомаркера и в неврологии. В частности, повышение уровня Lp-PLA₂ может быть связано с высоким риском инсульта и атеросклерозом крупных артерий. В метаанализе 32 проспективных исследований, включавших 79 036 пациентов, было выявлено, что повышение уровня Lp-PLA₂ ассоциировано с повышенным риском развития ишемического инсульта (после поправки на другие предикторы риска). В частности, каждое увеличение стандартного отклонения (σ) от средней концентрации Lp-PLA₂ приводит к повышению риска ишемического инсульта на 14% [28].

Коагуляционные биомаркеры

D-димер представляет собой продукт разложения фибрина, образующийся в процессе фибринолиза, и его уровень повышается в условиях активного образования и обмена сгустка. В клинической практике уровень D-димера используется в диагностических алгоритмах для выявления пациентов с тромбозом глубоких вен и тромбозом болевой легочной артерии [29]. В 2017 г. в руководстве по диагностике и лечению тромбоза церебральных вен Европейской организации по инсульту были проанализированы систематический обзор, метаанализ литературы и 14 оригинальных исследований. В результате была подтверждена высокая чувствительность и специфичность D-димера в диагностике церебральных венозных тромбозов [30]. В метаанализе 10 исследований было выявлено, что уровень D-димера был связан с более высоким риском инсульта, особенно ишемического генеза [31]. Так, в исследовании A.R. Folsom et al. 11 415 участников наблюдали в течение 18 лет [32]. В результате было установлено, что плазменная концентрация D-димера в 4-м квартиле является независимым фактором риска развития ишемического инсульта, особенно кардиоэмболического типа. Напротив, D-димер не был фактором риска при геморрагическом инсульте или лакунарных и некардиоэмболических подтипах ишемического инсульта [32]. Уровень D-димера обычно повышен у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, особенно при онкологических заболеваниях. В ряде исследований предполагается потенциальная роль D-димера как маркера этого состояния [33–35]. Так, например, уровень D-димера в плазме >2,785 мкг/мл может быть "точкой отсечения" для выявления пациентов с опухолью-ассоциированным ишемическим инсультом [36].

Фибриноген является основным предшественником образования фибринового сгустка. Этот белок острой фазы вырабатывается печенью и активируется в процессе свертывания крови, являясь, таким образом, маркером

тромбоза и воспаления [37]. Было выявлено, что повышенные уровни фибриногена коррелируют с риском инсульта, увеличением его тяжести и неблагоприятным исходом. В метаанализе 31 проспективного исследования, который включал данные более 150 000 пациентов, не имевших в анамнезе инсульта или сердечно-сосудистых заболеваний, уровень фибриногена умеренно коррелировал с риском любого инсульта. Отношение рисков (ОР) для инсульта составляло 2,06 на каждый 1 г/л увеличения концентрации фибриногена (95% доверительный интервал (ДИ) 1,83–2,33), причем ассоциация между уровнем фибриногена и риском инсульта была наиболее тесной у более молодых участников (возраст от 40 до 59 лет) [38]. Однако связь между уровнем фибриногена и риском повторного инсульта не столь однозначна. У 472 пациентов с ишемическим инсультом, включенных в исследование PROGRESS, уровень фибриногена в области верхнего терциля (>4,04 г/л) по сравнению с нижним терцилем (<3,32 г/л) сопровождался значительным повышением риска повторного инсульта (ОР 1,34; 95% ДИ 1,01–1,78) [39]. В то же время в Эдинбургском исследовании у 817 пациентов с ишемическим инсультом не наблюдалось связи между уровнем фибриногена и риском повторного инсульта [40]. При остром ишемическом инсульте уровень фибриногена снижается, а концентрация продуктов деградации фибриногена значительно увеличивается в течение 2 ч после внутривенного тромболизиса [41, 42]. Это истощение фибриногена и последующее образование продуктов деградации фибриногена могут вызывать раннюю коагулопатию. В то же время в исследовании, включавшем 114 пациентов с острым ишемическим инсультом, было обнаружено, что исходные уровни фибриногена до лечения не предсказывали геморрагии после внутривенного тромболизиса; изменения уровней фибриногена и продуктов деградации фибриногена могут быть предикторами церебрального кровоизлияния [43]. При обследовании 547 пациентов с острым ишемическим инсультом, получавших внутривенный тромболизис, снижение уровня фибриногена на ≥ 200 мг/дл в первые 6 ч после тромболизиса было ассоциировано с 4-кратным увеличением риска симптоматического внутримозгового кровоизлияния по сравнению с меньшим снижением уровня фибриногена [44]. В аналогичной группе из 157 пациентов повышение уровня продуктов деградации фибриногена >200 мг/л через 2 ч после тромболизиса было ассоциировано с почти 5-кратным увеличением риска раннего (в течение 24 ч) паренхиматозного внутримозгового кровоизлияния [42].

Маркеры атерогенеза и воспаления

C-реактивный белок – это белок, вырабатываемый главным образом печенью в ответ на воспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 и ИЛ-6, при наличии инфекции или повреждения тканей. C-реактивный белок секретируется эндотелиальными клетками, атеросклеротическими бляшками, мышечными клетками коронарных артерий и адипо-

цитами. Это клинически важный биомаркер воспаления, поскольку его уровни повышены у пациентов с ишемической болезнью сердца, в основном при высоком уровне холестерина [45]. В метаанализе 36 работ (60 исследований, 227 715 участников) была выявлена связь между уровнем СРБ и риском сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта [46]. В метаанализе 54 проспективных продольных исследований, включавших более 160 000 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, была продемонстрирована значительная связь между концентрацией СРБ и риском первого ишемического инсульта. Отношение рисков при 3-кратном повышении уровня СРБ составило 1,46 (95% ДИ 1,32–1,61) для ишемического инсульта и 1,07 (95% ДИ 0,86–1,32) – для геморрагического [47]. У 6105 пациентов с предшествующим инсультом или ТИА в исследовании PROGRESS уровень СРБ был ассоциирован со значительно повышенным риском повторного ишемического инсульта после поправки на другие факторы риска [48]. В исследовании SPS3 у пациентов с лакунарным инсультом, имевших уровень СРБ в верхнем квинтиле (>4,86 мг/л), по сравнению с пациентами с уровнем СРБ в нижнем квинтиле риск повторного ишемического инсульта был значительно выше (ОР 2,54; 95% ДИ 1,30–4,96) даже после поправки на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Напротив, по результатам исследования инсульта, проведенного в Северном Манхэттене, не было обнаружено различий в риске повторного инсульта у тех, кто имел самый высокий квинтиль уровня СРБ, и тех, кто имел самый низкий его квинтиль [26].

Белок, связывающий жирные кислоты, 4 (FABP4) представляет собой цитозольный липидный шаперон, участвующий в регуляции клеточного липидного метаболизма и индуцированного липидами стресса эндоплазматического ретикулума в макрофагах [50]. Повышение уровня FABP4 было связано с неблагоприятными исходами инсульта [51].

Лектин, связывающий маннозу (MBL), – распознающая молекула, которая играет роль во врожденном иммунитете и является активатором пути комплемента [52]. Интерес к MBL возрос благодаря свидетельствам того, что система комплемента участвует в каскаде событий (включая коагуляцию), которые запускаются ишемией мозга [53]. Было показано, что уровень MBL в крови связан с неблагоприятными исходами инсульта [51].

Прокальцитонин – белок, который состоит из 116 аминокислот и является предшественником кальцитонина. Он синтезируется при различных воспалительных состояниях (например, при инфекции, шоке, травме, хирургических операциях, ожоговой травме, хроническом заболевании почек), что приводит к его участию в некоторых патофизиологических механизмах инсультов [54].

Стрессовые биомаркеры

Копептин (карбокситерминальный проаргинин-вазопрессин, CT-proAVP) представляет собой гликопеп-

тид, состоящий из 39 аминокислот. СТ-proAVP синтезируется в парвоцеллюлярных нейронах гипоталамуса из C-терминальной части прогормона антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на гемодинамические или осмотические стимулы. Расщепление прогормона АДГ приводит к образованию 3 пептидов – АДГ, нейрофизина II и копептина [55]. Было установлено, что высокий уровень копептина ассоциирован с риском инсульта и его неблагоприятными исходами. В частности, в популяционном исследовании, включавшем более 1000 пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, увеличение концентрации копептина было связано с рецидивирующим повреждением сосудов головного мозга и другими сердечно-сосудистыми событиями [56]. Еще в одном исследовании, включавшем 100 пациентов, госпитализированных с ТИА, высокий уровень копептина имел место у пациентов с рецидивирующими цереброваскулярными событиями [57]. В многоцентровом исследовании CoRisk, охватившем 788 пациентов с острым ишемическим инсультом, оценивался уровень копептина в крови при поступлении в стационар. Средний уровень копептина у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами инсульта составил 9,6 и 32,2 пмоль/л соответственно. Десятикратное повышение уровня копептина предсказывало неблагоприятный функциональный исход (ОР 2,17; 95% ДИ 1,46–3,22) и смертность через 90 дней (ОР 2,40; 95% ДИ 1,60–3,60) независимо от проведенного лечения, включая тромболизис. Добавление копептина в шкалу оценки риска инсульта Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) значительно улучшило прогноз риска [58]. В дальнейшем была создана шкала оценки риска CoRisk, включающая 4 элемента (проведение тромболизиса, уровень копептина, сумму баллов по шкале NIHSS и возраст) для прогнозирования 3-месячного исхода ишемического инсульта [59].

Кортизол – основной глюкокортикоид пучковой зоны коры надпочечников, синтезирующийся из холестерина. Острые факторы стресса, включая инсульт, вызывают активацию оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и приводят к повышению уровня кортизола [60]. Было отмечено, что повышенный уровень кортизола связан с неблагоприятными исходами инсульта [51].

Биомаркеры повреждения нейрональной/глиальной ткани

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – filament цитоскелета, встречающийся в основном в астроцитах центральной нервной системы. В физиологических условиях GFAP практически не обнаруживается в крови. Он может быстро попадать в кровь после геморрагического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ), тогда как при ишемическом инсульте высвобождение GFAP происходит намного медленнее. В среднем его уровень достигает пика между 48 и 96 ч после острого церебрального события [61].

Матричная металлопротеиназа-9 (MMP9) – протеолитический фермент, который специфично разрушает основные компоненты базальной мембраны (коллаген IV типа, ламинин и фибронектин), окружающей кровеносные сосуды головного мозга. Повышение уровня MMP9 связано с потерей целостности базальной мембраны, повреждение которой считается основной причиной отека после очаговой ишемии головного мозга и геморрагической трансформации [62]. В нескольких небольших исследованиях уровень MMP9 был независимым предиктором геморрагической трансформации, связанной с острым ишемическим инсультом, как у пациентов после внутривенной тромболитической терапии, так и без нее [62–64].

Нейронспецифическая енолаза (NSE) локализуется в основном в цитоплазме нейронов и является единственным маркером, позволяющим оценить их повреждение. Период полураспада NSE в сыворотке крови составляет более 20 ч [65]. Нейронспецифическая енолаза является изоформой гликолитического фермента, экспрессия которого увеличивается в острую фазу ишемического инсульта. Кроме того, имеются данные о корреляции между обширностью инсульта и уровнем NSE в сыворотке крови в острой фазе инсульта. Напротив, не было зафиксировано связи между уровнем NSE и объемом геморрагического инсульта. Динамика уровня NSE при ишемическом инсульте связана с прогнозом его геморрагической трансформации и нарушением гематоэнцефалического барьера [66]. Описана ассоциация между уровнем NSE и степенью тяжести церебрального венозного тромбоза, поэтому данный биомаркер рассматривается как предиктор клинического исхода последнего [67]. Оценка уровня NSE была рекомендована в качестве ценного показателя неблагоприятного исхода или смерти при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга после остановки сердца [66, 68]. Церебральные осложнения, возникающие после различных диагностических и терапевтических процедур, также коррелируют с концентрацией NSE в сыворотке крови. Так, повышение уровня NSE в сыворотке крови через 48 ч имеет прогностическое значение при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга после каротидной эндартерэктомии [69]. Кроме того, этот маркер может быть полезен для диагностики инсульта, вызванного микроэмболией при чрескожных вмешательствах. Наконец, выявлена корреляция между низкой концентрацией NSE и благоприятным исходом после внутривенного тромболизиса [66]. Отмечается роль NSE и в прогнозировании смертности после ЧМТ различной этиологии [70].

Кальцийсвязывающий белок S100B – астроглиальный белок, высокоспецифичный для нервной ткани, который был одной из первых молекул, предложенных T. Ingebrigtsen et al. в 1995 г. в качестве биомаркера ЧМТ [71]. Его концентрация в сыворотке крови изменяется в зависимости от активности нейрогенеза, дифференцировки нейронов,

некротической и апоптотической гибели клеток [66]. Позднее он стал известен как эффективный фактор при оценке выраженности самых различных повреждений головного мозга [65].

Корреляция между уровнем белка S100β в сыворотке крови и объемом ишемического инсульта была выявлена между 1-м и 4-м днем от начала заболевания [66]. Выход белка S100β из астроцитов начинается через 4 ч от начала ишемии и зависит от степени снижения мозгового кровотока и разрушения тканей. Сообщалось, что раннее повышение уровня белка S100β в сыворотке крови связано со “злокачественной” формой ишемического инсульта, характеризующейся возникновением клинических признаков грыжевого церебрального вклинения, потерей рефлексов ствола головного мозга и смертью в течение 7 дней после появления симптомов [66]. Однократное измерение уровня белка S100β в сыворотке крови между 12 и 24 ч после начала ишемии имеет прогностическую ценность в дополнение к нейровизуализационным методам исследования головного мозга.

В последние годы в мире интенсивно развивается новое неинвазивное направление в функциональной стереотаксической нейрохирургии у пациентов с двигательными расстройствами – фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии; в России этот метод для терапии симптомов эссенциального тремора и дрожательной формы болезни Паркинсона применяется с 2020 г. Эффективность метода оценивается по соответствующим клиническим шкалам – CRST (Clinical Rating Scale for Tremor – шкала клинической оценки тремора) и UPDRS (United Parkinson’s Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона). Дополнительное использование сывороточных маркеров может стать одним из инструментов оценки эффективности этой манипуляции [72].

Таким образом, в настоящее время продемонстрирована перспективность целого ряда гемодинамических, кардиальных, нейрональных, коагуляционных, воспалительных, эндотелиальных сывороточных биомаркеров, которые могут применяться как в диагностике повреждения головного мозга, так и в прогнозировании отдаленных неблагоприятных событий. Для более широкого внедрения биомаркеров в реальную клиническую практику требуются дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

Список литературы

- Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.) 2018 Feb;243(3):213-21.
- Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, Plein S, Mueller C, Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and Emergency Medicine* 2017 Mar;12(2):147-55.
- Scheitz JF, Stengl H, Nolte CH, Landmesser U, Endres M. Neurological update: use of cardiac troponin in patients with stroke. *Journal of Neurology* 2021 Jun;268(6):2284-92.
- Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, Hamitova A, Lakman I, Krioni I, Popov D, Zulkarneev R, Paar V, Kopp K, Jirak P, Ishmetov V, Hoppe UC, Tulbaev E, Pavlov V. Combining novel biomarkers for risk stratification of two-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Clinical Medicine* 2020 Feb;9(2):550.
- Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, Penalba A, Giralt D, García-Berrococo T, Ferrer-Costa C, Gasull T, Hernández-Pérez M, Millan M, Rubiera M, Cardona P, Cano L, Quesada H, Terceño M, Silva Y, Castellanos M, Garces M, Reverté S, Ustrell X, Marés R, Baiges JJ, Serena J, Rubio F, Salas E, Dávalos A, Montaner J. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke* 2017 Sep;48(9):2419-25.
- Harpaz D, Seet RCS, Marks RS, Tok AIY. Blood-based biomarkers are associated with different ischemic stroke mechanisms and enable rapid classification between cardioembolic and atherosclerosis etiologies. *Diagnostics (Basel)* 2020 Oct;10(10):804.
- Endocrinology of the heart in health and disease. Schisler JC, Lang CH, Willis MS, editors. Cambridge: Academic Press; 2017: 3-39.
- Fonseca AC, Coelho P. Update on biomarkers associated to cardioembolic stroke: a narrative review. *Life (Basel, Switzerland)* 2021 May;11(5):448.
- Di Castelnuovo A, Veronesi G, Costanzo S, Zeller T, Schnabel RB, de Curtis A, Salomaa V, Borchini R, Ferrario M, Giampaoli S, Kee F, Söderberg S, Niiranen T, Kuulasmaa K, de Gaetano G, Donati MB, Blankenberg S, Iacoviello L; BiomarcARE Investigators. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) and the risk of stroke. *Stroke* 2019 Mar;50(3):610-7.
- Rodríguez-Castro E, Hervella P, López-Dequidt I, Arias-Rivas S, Santamaría-Cadavid M, López-Loureiro I, da Silva-Candal A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Campos F, Castillo J, Rodríguez-Yañez M, Iglesias-Rey R. NT-pro-BNP: a novel predictor of stroke risk after transient ischemic attack. *International Journal of Cardiology* 2020;298:93-7.
- Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012 Apr 3;125(13):1605-16.
- Bai J, Sun H, Xie L, Zhu Y, Feng Y. Detection of cardioembolic stroke with B-type natriuretic peptide or N-terminal pro-BNP: a comparative diagnostic meta-analysis. *International Journal of Neuroscience* 2018 Nov;128(11):1100-8.
- Pathak A, Pandey SP, Madhukar P, Dev P, Joshi D, Mishra VN, Chaurasia RN. Blood biomarkers for the differentiation of cardiac ischemic stroke subtypes: a systematic review. *Cardiovascular & Hematological Disorders – Drug Targets* 2019;19(3):215-27.
- Kneihsl M, Gattringer T, Bisping E, Scherr D, Raggam R, Mangge H, Enzinger C, Fandler-Höfler S, Eppinger S, Hermetter C, Bucnik B, Poltrum B, Niederkorn K, Fazekas F. Blood biomarkers of heart failure and hypercoagulation to identify atrial fibrillation-related stroke. *Stroke* 2019 Aug;50(8):2223-6.
- Sternberg M, Pasini E, Chen-Scarabelli C, Corsetti G, Patel H, Linnardi D, Onorati F, Faggian G, Scarabelli T, Saravolatz L. Elevated cardiac troponin in clinical scenarios beyond obstructive coronary artery disease. *Medical Science Monitor* 2019 Sep;25:7115-25.
- Zhang L, Wang Z, Qi S. Cardiac troponin elevation and outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke Cerebrovascular Diseases* 2015 Oct;24(10):2375-84.
- Scheitz JF, Nolte CH, Doehner W, Hachinski V, Endres M. Stroke-heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms. *The Lancet. Neurology* 2018;17(12):1109-20.
- Scheitz JF, Mochmann HC, Erdur H, Tutuncu S, Haeusler KG, Grittner U, Laufs U, Endres M, Nolte CH. Prognostic relevance of cardiac troponin T levels and their dynamic changes measured with a high-sensitivity assay in acute ischaemic stroke: analyses

- from the TRELAS cohort. *International Journal of Cardiology* 2014 Dec;177(3):886-93.
19. Wrigley P, Khoury J, Eckerle B, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Flaherty ML, La Rosa F, Mackey J, Adeoye O, Martini S, Ferioli S, Kissela BM, Kleindorfer DO. Prevalence of positive troponin and echocardiogram findings and association with mortality in acute ischemic stroke. *Stroke* 2017 May;48(5):1226-32.
 20. Broersen LHA, Stengl H, Nolte CH, Westermann D, Endres M, Siegerink B, Scheitz JF. Association between high-sensitivity cardiac troponin and risk of stroke in 96702 individuals: a meta-analysis. *Stroke* 2020 Apr;51(4):1085-93.
 21. Scheitz JF, Pare G, Pearce LA, Mundl H, Peacock WF, Czlonkowska A, Sharma M, Nolte CH, Shoamanesh A, Berkowitz SD, Krahn T, Endres M; NAVIGATE-ESUS Biomarker Working Group. High-sensitivity cardiac troponin T for risk stratification in patients with embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2020 Aug;51(8):2386-94.
 22. von Rennenberg R, Siegerink B, Ganeshan R, Villringer K, Doehner W, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. High-sensitivity cardiac troponin T and severity of cerebral white matter lesions in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Neurology* 2019 Jan;266(1):37-45.
 23. Broersen LHA, Siegerink B, Sperber PS, von Rennenberg R, Piper SK, Nolte CH, Heuschmann PU, Endres M, Scheitz JF, Liman TG. High-sensitivity cardiac troponin T and cognitive function in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2020 May;51(5):1604-7.
 24. Krishnamoorthy V, Mackensen GB, Gibbons EF, Vavilala MS. Cardiac dysfunction after neurologic injury: what do we know and where are we going? *Chest* 2016 May;149(5):1325-31.
 25. Wang L, Deng L, Yuan R, Liu J, Li Y, Liu M. Association of matrix metalloproteinase 9 and cellular fibronectin and outcome in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology* 2020 Nov;11:523506.
 26. Elkind MSV, Tai W, Coates K, Paik MC, Sacco RL. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A₂, and outcome after ischemic stroke. *Archives of Internal Medicine* 2006 Oct;166(19):2073-80.
 27. Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A₂ in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers. *Circulation* 2010;122(21):2183-200.
 28. Cao J, Yan P, Zhou Y, Zhou X, Sun Z, Zhu XQ. Clinical utility of the serum level of lipoprotein-related phospholipase A₂ in acute ischemic stroke with cerebral artery stenosis. *Frontiers in Neurology* 2021 Mar;12:642483.
 29. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology* 2017 Nov;70(19):2411-20.
 30. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, de Sousa DA, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *European Stroke Journal* 2017 Sep;2(3):195-221.
 31. Zhang J, Song Y, Shan B, He M, Ren Q, Zeng Y, Liu Z, Liu H, Xu J. Elevated level of D-dimer increases the risk of stroke. *Oncotarget* 2017 Dec;9(2):2208-19.
 32. Folsom AR, Gottesman RF, Appiah D, Shahar E, Mosley TH. Plasma D-dimer and incident ischemic stroke and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2016 Jan;47(1):18-23.
 33. Shen Y, Li Y, Chen C, Wang W, Li T. D-dimer and diffusion-weighted imaging pattern as two diagnostic indicators for cancer-related stroke. *Medicine* 2020 Jan;99(4):e18779.
 34. Xie X, Chen L, Zeng J, Qin C, Cheng D, Wei X, Liang Z. Clinical features and biological markers of lung cancer-associated stroke. *The Journal of International Medical Research* 2016 Dec;44(6):1483-91.
 35. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, Libra M, Kyritsis A, Brotis AG, Aschner M, Gozes I, Bogdanos DP, Spandidos DA, Mitsias PD, Tsatsakis A. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (review). *International Journal of Oncology* 2019 Mar;54(3):779-96.
 36. Wang JY, Zhang GJ, Zhuo SX, Wang K, Hu XP, Zhang H, Qu LD. D-dimer >2.785 µg/ml and multiple infarcts >3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients. *Neurological Research* 2018 Nov;40(11):948-54.
 37. Meng Z, Zhao Y, He Y. Fibrinogen level predicts outcomes in critically ill patients with acute exacerbation of chronic heart failure. *Disease Markers* 2021 Apr;2021:6639393.
 38. Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu HB. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *Journal of Geriatric Cardiology* 2017 Feb;14(2):135-50.
 39. Woodward M, Lowe GDO, Campbell DJ, Colman S, Rumley A, Chalmers J, Neal BC, Patel A, Jenkins AE, Kemp BE, MacMahon SW. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. *Stroke* 2005 Oct;36(10):2143-7.
 40. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, Sandercock P, Wardlaw J, Dennis M, Sudlow C. Association of circulating inflammatory markers with recurrent vascular events after stroke: a prospective cohort study. *Stroke* 2011 Jan;42(1):10-6.
 41. Tanne D, Macko RF, Lin Y, Tilley BC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2006 Jul;37(7):1798-804.
 42. Trouillas P, Derex L, Philippeau F, Nighoghossian N, Honnorat J, Hanss M, Ffrench P, Adeleine P, Dechavanne M. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases. *Stroke* 2004 Jun;35(6):1323-8.
 43. Cocho D, Borrell M, Martí-Fàbregas J, Montaner J, Castellanos M, Bravo Y, Molina-Porcel L, Belvis R, Díaz-Manera JA, Martínez-Domeño A, Martínez-Lage M, Millán M, Fontcuberta J, Martí-Vilalta JL. Pretreatment hemostatic markers of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006 Apr;37(4):996-9.
 44. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, Pechlaner R, Zangerle A, Ruecker M, Kirchmayr M, Willeit J, Kiechl S. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology* 2013 Mar;80(13):1216-24.
 45. Castro AR, Silva SO, Soares SC. The use of high sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease detection. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 2018;21(1):496-503.
 46. Yang X, Zhang D, Zhao Y, Quanman Li, Guo C, Tian G, Han M, Qie R, Huang S, Zhou Q, Zhao Y, Feng Y, Wu X, Zhang Y, Li Y, Wu Y, Cheng C, Hu D, Sun L. Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *Journal of Human Hypertension* 2021 Dec;35(12):1149-58.
 47. Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, Silva-Obregón A, Avanzas P. The role of C-reactive protein in patient risk stratification and treatment. *European Cardiology* 2021 Jul;16:e28.
 48. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, Davis S, Donnan G, MacMahon S, Neal B, Warlow C, Woodward M. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. *The PROGRESS Trial*. *Stroke* 2004;35:116-21.
 49. Elkind MSV, Luna JM, McClure LA, Zhang Y, Coffey CS, Roldan A, Del Brutto OH, Pretell EJ, Pettigrew LC, Meyer BC, Tapia J, White C, Benavente OR; LIMITS Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: the levels of inflammatory markers in the treatment of stroke (LIMITS) study. *Stroke* 2014 Mar;45(3):707-16.
 50. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical Medicine Insights*. *Cardiology* 2015 Feb;8(Suppl 3):23-33.
 51. Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, Nacu A, Hellwig S, Fluri F, Whiteley WN, Bustamante A, Montaner J, Heuschmann PU. Role of blood-based biomarkers in ischemic stroke prognosis: a systematic review. *Stroke* 2021 Jan;52(2):543-51.

52. Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Molecular Immunology* 2003 Nov;40(7):423-9.
53. Fumagalli S, De Simoni MG. Lectin complement pathway and its bloody interactions in brain ischemia. *Stroke* 2016 Dec;47(12):3067-73.
54. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Critical Care Clinics* 2020 Jan;36(1):23-40.
55. Săcărescu A, Turliuc MD, Brănișteanu DD. Role of copeptin in the diagnosis of traumatic neuroendocrine dysfunction. *Neuropeptides* 2021 Oct;89:102167.
56. Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, Poole DL, Mehta Z, Rothwell PM. Copeptin and long-term risk of recurrent vascular events after transient ischemic attack and ischemic stroke: population-based study. *Stroke* 2015 Nov;46(11):3117-23.
57. Katan M, Nigro N, Fluri F, Schuetz P, Morgenthaler NG, Jax F, Meckel S, Gass A, Bingisser R, Steck A, Kappos L, Engelter S, Müller B, Christ-Crain M. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks. *Neurology* 2011;76(6):563-6.
58. De Marchis GM, Katan M, Weck A, Fluri F, Foerch C, Findling O, Schuetz P, Buhl D, El-Koussy M, Gensicke H, Seiler M, Morgenthaler N, Mattle HP, Mueller B, Christ-Crain M, Arnold M. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study. *Neurology* 2013 Apr;80(14):1278-86.
59. De Marchis GM, Dankowski T, König IR, Fladt J, Fluri F, Gensicke H, Foerch C, Findling O, Kurmann R, Fischer U, Luft A, Buhl F, Engelter ST, Lyrer PA, Christ-Crain M, Arnold M, Katan M. A novel biomarker-based prognostic score in acute ischemic stroke: the CoRisk score. *Neurology* 2019 Mar;92(13):e1517-25.
60. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports* 2015 Apr;48(4):209-16.
61. Perry LA, Lucarelli T, Penny-Dimri JC, McInnes MD, Mondello S, Bustamante A, Montaner J, Foerch C, Kwan P, Davis S, Yan B. Glial fibrillary acidic protein for the early diagnosis of intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *International Journal of Stroke* 2019 Jun;14(4):390-9.
62. Liu Z, Yang C, Wang X, Xiang Y. Blood-based biomarkers: a forgotten friend of hyperacute ischemic stroke. *Frontiers in Neurology* 2021 Jul;12:634717.
63. Dagonnier M, Donnan GA, Davis SM, Dewey HM, Howells DW. Acute stroke biomarkers: are we there yet? *Frontiers in Neurology* 2021 Feb;12:619721.
64. Wang C, Wang L, Deng L, Qiu S, Zhang S, Liu M, Wu B. Association between mean platelet volume and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. *Current Neurovascular Research* 2020;17(1):3-10.
65. Park DW, Park SH, Hwang SK. Serial measurement of S100B and NSE in pediatric traumatic brain injury. *Child's Nervous System* 2019 Feb;35(2):343-8.
66. Steliga A, Kowiański P, Czuba E, Waśkow M, Moryś J, Lietzau G. Neurovascular unit as a source of ischemic stroke biomarkers—limitations of experimental studies and perspectives for clinical application. *Translational Stroke Research* 2020 Aug;11(4):553-79.
67. Hu Y, Meng R, Zhang X, Guo L, Li S, Wu Y, Duan J, Ding Y, Ji X. Serum neuron specific enolase may be a marker to predict the severity and outcome of cerebral venous thrombosis. *Journal of Neurology* 2018 Jan;265(1):46-51.
68. Stammet P. Blood biomarkers of hypoxic-ischemic brain injury after cardiac arrest. *Seminars in Neurology* 2017 Feb;37(1):75-80.
69. Iłżecki M, Iłżecka J, Przywara S, Terlecki P, Grabarska A, Stepułak A, Zubilewicz T. Serum neuron-specific enolase as a marker of brain ischemia-reperfusion injury in patients undergoing carotid endarterectomy. *Acta Clinica Croatica* 2016 Dec;55(4):579-84.
70. Duda I, Wiórek A, Krzych ŁJ. Biomarkers facilitate the assessment of prognosis in critically ill patients with primary brain injury: a cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020 Jun;17(12):4458.
71. Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1995 Jul;59(1):103-4.
72. Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Качемаева О.В. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2020;1:9-15.

Serum Biomarkers for Brain Injury

N.R. Mukhamadeeva, O.V. Kachemaeva, I.V. Buzayev, R.M. Galimova, I.I. Yusupova, Sh.Z. Zagidullin, and N.Sh. Zagidullin

The possible use of serum biomarkers in patients with brain injury of various etiology remains a complex and pending issue due to the lack of specificity of biomarkers, variance in design of conducted studies, etc. One can identify hemodynamic and cardiac biomarkers (natriuretic peptides, troponins, etc.), markers of endothelial dysfunction (cellular fibronectin, lipoprotein-associated phospholipase A₂, coagulation (D-dimer, fibrinogen), inflammatory biomarkers (C-reactive protein, etc.), biomarkers of stress (cortisol and copeptin), as well as molecules that indicate direct damage to neuronal and glial brain tissue (glial fibrillary acidic protein, matrix metalloproteinase-9, neuron-specific enolase, S100B protein). They can be used to diagnose brain injury in cerebrovascular diseases and other disorders of the central nervous system (ischemic and hemorrhagic stroke, cerebral venous thrombosis, traumatic brain injury, control of brain tissue destruction while using focused ultrasound, etc.), as well as for more precise prediction of short- and long-term outcomes of a particular disorder. The aim of this review was to analyze the translational potential of the most promising serum biomarkers of brain tissue injury, which are currently under active research both in experiment (using animal models) and in neurological clinics.

Key words: stroke, traumatic brain injury, brain injury, biomarkers, long-term events.



НЕЙРОФОРУМ

V Национальный конгресс
по болезни Паркинсона
и расстройствам движений

2022

23-24 ИЮНЯ 2022, МОСКВА
ОЧНО-ДИСТАНЦИОННЫЙ ФОРМАТ

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

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

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

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

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ. Москва, пл. Европы, 2



ТЕМАТИКИ НЕЙРОФОРУМА-2022

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

ОРГАНИЗАТОРЫ



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ



Национальное общество по изучению
болезни Паркинсона и расстройств
движений

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ

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



Диабетическая полиневропатия: от патогенеза к диагностике и лечению

К.В. Антонова, О.В. Лагода

В обзоре представлена актуальная информация о распространенности сахарного диабета (СД) и его ведущего осложнения – диабетической полиневропатии, отражена ее клиническая значимость. Освещены ведущие пути патогенеза поражения нервной системы у больных СД и у лиц с предиабетическими нарушениями углеводного обмена, включая клеточные механизмы. Приводится классификация поражений периферической нервной системы при СД. Подробно представлен клинический алгоритм ведения больных диабетической полиневропатией. Обсуждаются проблемы диагностики, профилактики и лечения с использованием патогенетической и симптоматической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, диабетическая полиневропатия, патогенез, патогенетическая терапия.

Сахарный диабет (СД) – неинфекционная пандемия беспрецедентных масштабов, которая выходит из-под контроля, так оценивают ситуацию мировые эксперты в области диабетологии. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), с 2000 г. распространенность СД среди лиц в возрасте 20–79 лет увеличилась более чем в 3 раза: со 151 млн. (4,6% населения мира в то время) до 537 млн. (10,5%) по состоянию на 2021 г. Если эта тенденция сохранится, ожидается, что к 2030 г. число больных СД возрастет до 643 млн. (11,3% населения), а к 2045 г. – до 783 млн. (12,2%) [1]. Велико и число людей, страдающих предиабетическими нарушениями углеводного обмена: по состоянию на 2021 г. на планете 541 млн. человек имеет нарушенную толерантность к глюкозе [1].

Всё возрастающее бремя СД, его осложнений и повышенных рисков развития и неблагоприятного течения ассоциированных заболеваний является важной проблемой современного здравоохранения.

Выявляемые при СД морфологические и функциональные изменения способствуют развитию различных проявлений неврологической патологии. Поражение нервной системы при СД носит универсальный характер. Самым частым осложнением СД является поражение периферической нервной системы. Диабетическая полиневропатия (ДПН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, в основе которых лежит диффузное или очаговое поражение периферических и/или автономных нервных воло-

кон в результате СД [2]. Существует и простое определение для клинической практики: наличие симптомов и/или признаков дисфункции периферических нервов у лиц с СД после исключения других причин [3].

Распространенность ДПН при СД 2-го типа (СД2) составляет 35–55%, а при длительности СД более 15 лет достигает 60% [2, 4, 5]. В России среди диабетических осложнений также лидирует ДПН, как при СД 1-го типа (СД1), так и при СД2 (в 43,3 и 24,4% случаев соответственно) [2].

Патогенез ДПН

Диабетическая полиневропатия – это уникальное заболевание периферической нервной системы, которое нацелено преимущественно на сенсорные аксоны, вегетативные аксоны, а позднее, в меньшей степени, на моторные аксоны. Вопрос о механизме, за счет которого СД поражает сенсорные нейроны, остается открытым. Гипергликемия и гиперлипидемия приводят к повреждению нейронов и нарушению функции периферических нервов с участием сосудистых и метаболических механизмов [6]. Сосудистая патология вызывает нарушение кровотока с последующей гипоксией и нарушением функции нерва. Избыток глюкозы активирует многочисленные метаболические пути, которые коррелируют с дисфункцией и повреждением нервов [7].

Прогрессирующая ДПН включает в себя поражение терминальных сенсорных аксонов на периферии с относительной сохранностью перикарионов (тел клеток). Модель вовлечения в патологический процесс по типу “носок и перчатка” отражает повреждение сначала самых длинных сенсорных аксонов, например потерю эпидермальных аксонов дистальных отделов ног, предшествующую потере аксонов более проксимальных отделов; по этой причине ДПН считается зависимой от роста человека. Значительное количество экспериментальных данных подтверждают мнение о том, что весь нейрон, от перикариона до терминальных участков аксона, служит мишенью для СД [8].

1-е неврологическое отделение ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Ксения Валентиновна Антонова – докт. мед. наук, вед. науч. сотр.

Ольга Викторовна Лагода – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Контактная информация: Лагода Ольга Викторовна, angionev@gmail.com

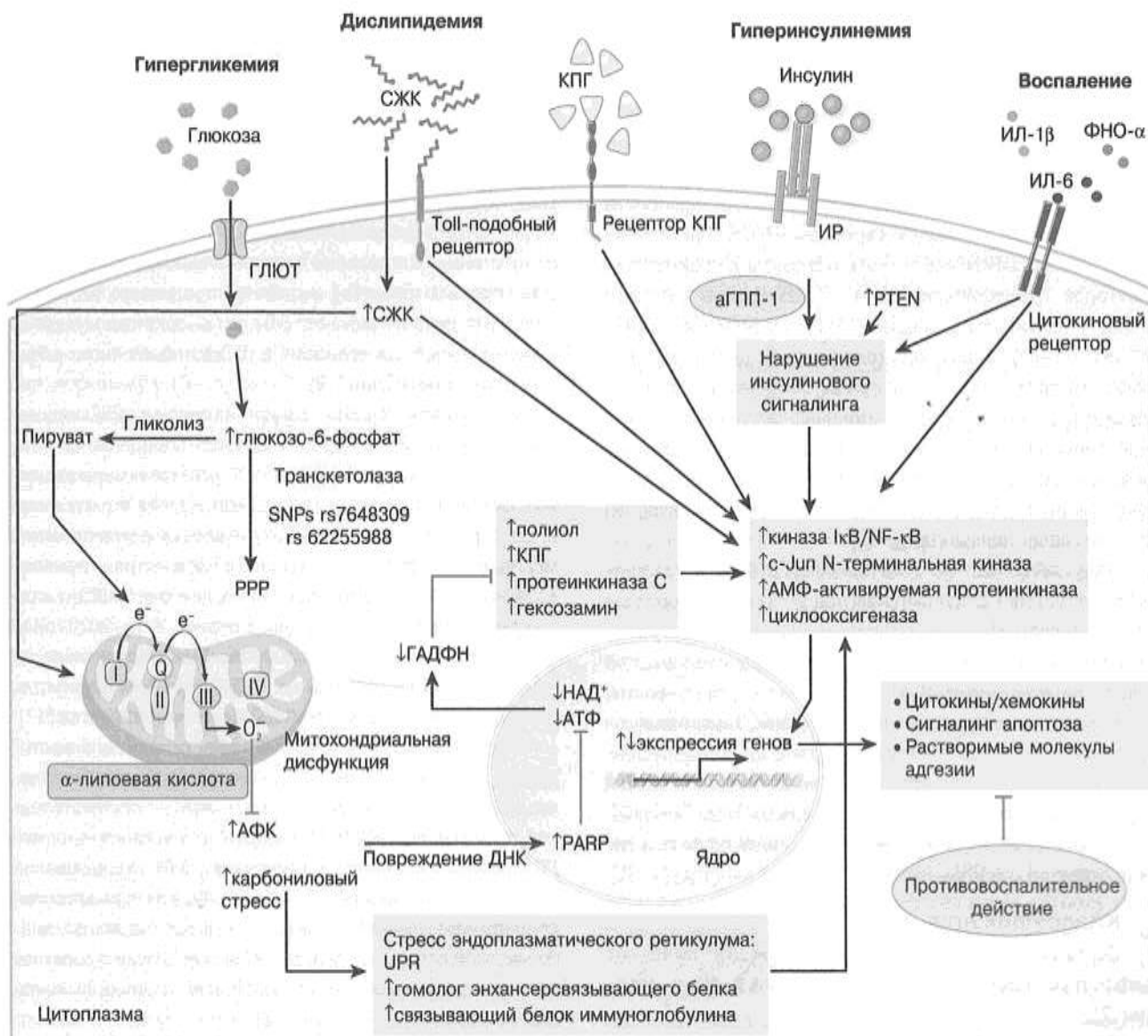


Рис. 1. Клеточные пути патофизиологии ДПН (адаптировано из [10]). аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, GLUT – глюкозный транспортер, ИЛ-1β – интерлейкин-1β, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИР – инсулинорезистентность, КПГ – конечные продукты гликирования, СЖК – свободные жирные кислоты, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, PPP – pentose phosphate pathway (пентозофосфатный путь), PTEN – phosphatase and tensin homolog (гомолог фосфатазы и тензина), SNPs – single-nucleotide polymorphisms (однонуклеотидные полиморфизмы), UPR – unfolded protein response (ответ неструктурированных белков).

Наиболее значимыми факторами риска ДПН являются возраст, рост, ожирение, артериальная гипертензия, курение, плохой гликемический контроль, длительность СД, гипоинсулинемия и дислипидемия [9]. Патофизиология ДПН – сложное взаимодействие между такими факторами, как метаболические процессы, иммунная система, образ жизни и генетическая предрасположенность, способствующее повсеместным пагубным модификациям сигналов проводящих путей, что приводит к повреждению нервов [10].

Индукцированная окислительным стрессом активация ядерной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 (PAP1) является фундаментальным механизмом развития диабетических осложнений [11, 12]. Оксидативный стресс и митохон-

дриальная дисфункция играют ведущую роль в патогенезе нейродегенерации [13].

Гипергликемия и дислипидемия приводят к избытку субстрата в митохондриях, что способствует развитию митохондриальной дисфункции, избыточному образованию активных форм кислорода (АФК) и реактивных карбониллов. Повреждение ядерной ДНК, опосредованное АФК и карбонильным стрессом, активирует PAP1, что, в свою очередь, приводит к истощению окисленного никотинадениндинуклеотида (НАД⁺)/аденозинтрифосфата (АТФ) и ингибированию глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАДФН). Ингибирование окислительным стрессом основных гликолитических ферментов активирует основные

пути, участвующие в развитии ДПН: полиоловый и гексозаминовый пути, активность протеинкиназы С, накопление конечных продуктов гликирования. Избыточное производство АФК и реактивных карбониллов также вызывает стресс эндоплазматического ретикулума. Кроме того, гиперинсулинемия и воспаление приводят к нарушению передачи сигналов инсулина. Все вышеупомянутые факторы риска и пути сходятся в активации стрессовых и воспалительных путей: киназа IκB/NF-κB (киназа IκB важна для активации факторов транскрипции ядерного фактора κB (NF-κB)), c-Jun N-терминальная киназа, АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФ – аденозинмонофосфат), циклооксигеназа-2, что приводит к широко распространенным изменениям в экспрессии генов, изменению регуляции цитокинов/хемокинов, ускорению апоптоза и повышению содержания растворимых молекул адгезии. Механизмы развития невропатии при СД и точки приложения патогенетической терапии представлены на рис. 1.

Ведущей этиологической причиной ДПН на этапе предиабета считают постпрандиальное повышение гликемии [14]. Появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что предиабет является токсическим состоянием, а не только предвестником СД. Патологические дефекты, лежащие в основе предиабета – состояния, характеризующегося нарушением уровня глюкозы натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе, включают инсулинорезистентность, дисфункцию β-клеток, повышенный липолиз, воспаление, субоптимальный инкретиновый эффект и гиперпродукцию глюкозы в печени [15].

Классификация ДПН

Согласно современной классификации ДПН выделяют диффузную невропатию, мононевропатию и радикулопатию [2].

В структуре диффузной невропатии выделяется:

1) дистальная невропатия:

- с преимущественным поражением тонких нервных волокон;
- с преимущественным поражением толстых нервных волокон;
- смешанная (или сенсомоторная). Для этой формы ДПН, как наиболее распространенной, существует определение: симметричная, зависящая от длины нервов сенсомоторная полиневропатия, связанная с метаболическими и микрососудистыми изменениями в результате воздействия хронической гипергликемии и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [16];

2) автономная невропатия:

- кардиоваскулярная;
- гастроинтестинальная;
- урогенитальная;
- судомоторная дисфункция;
- нераспознаваемая гипогликемия.

Надо отметить, что связь автономной невропатии и нераспознавания гипогликемий не является доказанной.

Наиболее распространенным вариантом является диабетическая дистальная симметричная полиневропатия, на долю которой приходится примерно 75% ДПН [9].

С развитием ДПН ассоциированы повышенный риск смерти, снижение качества жизни, а также увеличение расходов на здравоохранение в результате невропатической боли и язвы. Дистальная симметричная полиневропатия может рассматриваться в качестве предиктора не только синдрома диабетической стопы, но и кардиоваскулярной заболеваемости, смертности, а также повышенного риска смерти от всех причин [16].

Клиническая и медико-социальная значимость поражения периферических нервных волокон определяется тем, что ДПН также является основной причиной потери защитных ощущений конечности, травматических изъязвлений и, как следствие, ампутаций. Улучшение качества оказания медицинской помощи больным СД в нашей стране привело к уменьшению встречаемости наиболее угрожающих стадий диабетических осложнений: в период 2016–2020 годов отмечено снижение частоты ампутаций нижних конечностей при СД1 со 140,6 до 134,3 на 10000 взрослых пациентов, при СД2 – с 79,0 до 76,7 на 10000 взрослых пациентов [17].

К сожалению, ДПН зачастую недостаточно диагностируется и, соответственно, не лечится [16]. В рамках общенациональной образовательной инициативы, осуществленной в Германии (PROTECT study), было установлено, что ДПН была ранее не диагностирована у 57% лиц с болевой ДПН и у 82% лиц с безболевой ДПН. Современные исследования показывают, что внимание к профилактике диабетической стопы неадекватно и должно стимулироваться путем реализации эффективных стратегий своевременной диагностики [18].

Типичные "положительные" сенсорные симптомы ДПН включают боль, парестезии, дизестезию и онемение, но до 50% диабетических периферических невропатий могут протекать бессимптомно [19]. Диабетическая невропатическая боль возникает как прямое следствие нарушений в соматосенсорной системе у больных СД после исключения других причин [20]. Хроническая болевая ДПН регистрируется у 13–26% пациентов в репрезентативных когортах [5].

Кардиоваскулярная автономная невропатия (КАН), наиболее изученная и клинически значимая форма диабетической автономной невропатии, независимо связана с бессимптомной ишемией миокарда, серьезными сердечно-сосудистыми событиями, дисфункцией миокарда и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная автономная невропатия обычно прогрессирует с поражением вегетативных нервов сердца и в результате служит важным фактором повышенной смертности больных СД. Поражение автономной нервной системы отмечается при СД в целом, однако КАН является

более частым осложнением СД1. При этом наличие других микро- и макрососудистых осложнений увеличивает вероятность наличия КАН при обоих типах СД, но в большей степени при СД2 [21].

По данным исследования ACCORD, ДПН представляла собой наиболее важный предиктор смерти в группе пациентов с интенсивной терапией (относительный риск 1,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,41–2,69) [22].

Долгосрочные осложнения СД могут проявляться у некоторых людей с предиабетом [15]. В последние годы проблема характерной для СД полиневропатии, возникающей еще до развития СД, привлекает всё больше внимания, поскольку у 10–15–16,8% пациентов с впервые выявленным СД2 уже диагностируется ДПН [23–25].

На этапе предиабета поражение периферических нервов также выявляется у 10–13–15% больных [4, 26, 27]. Нарушенная толерантность к глюкозе может сопровождаться изменениями морфологии нервных волокон роговицы, что рассматривается как индикатор тонковолоконной невропатии [28]. Отмечена и повышенная распространенность КАН, которая составляет 9–39%, а также вегетативные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией на стадии предиабета [29, 30].

Базовое скрининговое/диагностическое обследование больного включает в себя общий медицинский и неврологический осмотр, сбор жалоб и анамнеза, осмотр стоп и неврологическое обследование с использованием простых полуколичественных прикроватных методов [3].

Для диагностики функционального состояния периферических нервов у пациентов с ДПН и оценки его динамики на фоне проводимого лечения могут использоваться различные шкалы, в том числе шкала общей оценки симптомов (Total Symptom Score, TSS) и модифицированная краткая шкала оценки невропатии в нижних конечностях (Neuropathy Impairment Score Low Limb, NISS-LL). С помощью TSS оценивают такие неврологические симптомы, как боль, жжение, онемение и парестезии, с помощью NISS-LL – мышечную силу в стопах, ахиллов рефлекс и болевую чувствительность [7].

Поражение сенсорных нервных волокон вызывает "положительные" симптомы, такие как боль, парестезии или дизестезии, а также "отрицательные" симптомы (признаки дефицита), определяемые как гипестезия, включая различные сенсорные модальности, относящиеся к функции тонких (температура, боль) и крупных (прикосновение, давление, вибрация, положение) волокон, и атаксическая походка. Наиболее трудным диагностическим симптомом является онемение, поскольку это субъективное восприятие пациента, которое может сопровождаться или не сопровождаться объективным нарушением чувствительности [31].

Клиническая оценка позволяет диагностировать симптомные стадии невропатии. Для диагностики ранних стадий заболевания, включая невропатию тонких волокон,

достаточной чувствительностью и воспроизводимостью обладают только инструментальные методы. Электронейрография является важнейшим инструментальным методом диагностики ДПН и чувствительным методом раннего выявления дисфункции крупных нервных волокон А α - и А β -типа. "Золотым стандартом" для диагностики невропатии тонких волокон является биопсия кожи с оценкой толщины интраэпидермальных нервных окончаний. В качестве неинвазивного метода оценки состояния интраэпидермальных нервных волокон *in vivo* используется конфокальная микроскопия роговицы [32].

Диабетическая полиневропатия и COVID-19

Пандемия коронавирусной инфекции подчеркнула остроту проблемы распространенности в мире СД. Наличие как СД1, так и СД2 независимо связано с худшими клиническими исходами, повышенным риском госпитальной смертности при COVID-19 по сравнению с таковыми среди лиц без СД [33, 34]. В целом у индивидуумов с СД в 3,6 раза выше вероятность госпитализации из-за COVID-19. Пациенты с СД, госпитализированные с COVID-19, в 2,3 раза больше подвержены риску смерти, чем больные без СД, которые поступили в те же больницы или системы здравоохранения. При анализе данных, скорректированных по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям, было установлено, что при наличии СД госпитальная смертность от COVID-19 в 1,6 раза выше [1]. Высказываются предположения о возможной связи поражения нервной системы при СД и ухудшения прогноза на фоне COVID-19. Есть сообщения о том, что ДПН может играть более значимую роль в регуляции иммунного ответа, физиологические механизмы могут быть нарушены за счет избыточного ответа на воспалительные стимулы [35]. Дисфункция автономной нервной системы, дисбаланс симпатической и парасимпатической модуляции могут усиливать провоспалительный статус у больных СД и COVID-19. Нервная система регулирует врожденный и адаптивный иммунитет с помощью механизма, называемого воспалительным рефлексом. Вегетативная нервная система получает сенсорные сигналы от воспалительных клеток и модулирует иммунный ответ с помощью механизма отрицательной обратной связи. Гуморальные или нервные сигналы могут активировать сенсорную афферентную дугу рефлекса. Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и другие медиаторы воспаления могут получать доступ к центральной нервной системе через окружающие желудочковые структуры, для которых характерны разрывы гематоэнцефалического барьера. Кроме того, сенсорная иннервация иммунных органов восходящими волокнами блуждающего нерва может посылать афферентные сигналы на рефлекс. Моторная эфферентная дуга рефлекса высвобождает ацетилхолин в ретикулоэндотелиальной системе, что приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов в макрофагах [35].

С начала пандемии коронавирусной инфекции отмечено увеличение частоты осложнений ДПН (гангрена), регистрируются негативное влияние пандемии на лечение язв диабетической стопы, их поздние диагностика, начало лечения и увеличение частоты радикальных вмешательств (ампутаций). Число серьезных ампутаций увеличилось более чем в 3 раза во время пандемии. Соотношение между высоким и низким уровнем ампутации, что является показателем качества спасения конечностей, увеличилось более чем в 2 раза [36]. Высокие ампутации ассоциированы с 70% 5-летней смертностью [37].

Стратегия управления ДПН

Управление ДПН включает воздействие на 3 ключевых аспекта развития и клинической манифестации поражения периферических нервных волокон при СД:

1) изменение образа жизни, стратегии терапии СД, направленные на безопасное достижение необходимых значений гликемии (приблизженных к нормальным или целевым с учетом возраста, сопутствующей патологии и рисков), и вмешательство с учетом многофакторного сердечно-сосудистого риска. В исследовании Look AHEAD, включавшем больных СД2 с избыточной массой тела или ожирением, меньшее нарастание невропатических симптомов наблюдалось в группе, в которой осуществлялась интенсивная программа коррекции образа жизни с упором на снижение массы тела за счет снижения калорийности пищи и увеличения физической активности [38];

2) патогенетически ориентированная фармакотерапия (например, α -липоевая кислота (АЛК) и бенфотиамин);

3) симптоматическая терапия невропатической боли при необходимости, включая фармакотерапию анальгетиками (антидепрессанты, противосудорожные препараты, опиоиды, пластырь с капсаицином 8% и комбинации лекарственных средств, если требуется) и нефармакологические опции [16].

Лечение ДПН по-прежнему остается достаточно трудной медицинской задачей, существующие терапевтические подходы либо имеют ограниченное действие, либо сопровождаются нежелательными эффектами.

Профилактика ДПН

В основе профилактики диабетических осложнений лежит достижение и поддержание целевых значений глюкозы крови и гликированного гемоглобина (HbA1c). Эти целевые значения зависят от возраста больного и существенно отличаются от показателей здоровых лиц [2].

Интенсивный гликемический контроль показал неоднозначную эффективность в отношении диабетической периферической невропатии при СД2, в основном из-за неоптимизированных уровней HbA1c [39]. В рандомизированных исследованиях не удалось установить оптимальный уровень гликемии для улучшения исходов невропатии при СД2 [40, 41]. Обнадешивающие результаты были получе-

ны в ряде исследований, посвященных изучению возможности изменения течения диабетической периферической невропатии путем ликвидации гипергликемии. При СД1 (как модели, при которой развитие осложнений обусловлено только повышенными концентрациями глюкозы, без других метаболических факторов риска, характерных для ожирения и СД2) поддержание значений глюкозы, близких к нормогликемии, в течение 24 лет предотвращало нарушение функции нервов [42]. Одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки может способствовать нормализации уровня HbA1c без тяжелой гипогликемии и, как было выявлено, улучшает состояние нервных волокон по результатам конфокальной микроскопии роговицы [43]. Однако длительная нормализация уровней HbA1c с помощью инсулинотерапии или секретагогов инсулина при плохо контролируемом СД2 практически невозможна из-за потенциального риска тяжелой гипогликемии [41].

Важность стабильного гликемического контроля подтверждают результаты исследования, посвященного влиянию нормализации уровня HbA1c на исходы невропатии при СД2. Уровни HbA1c улучшились с 9,6 до 5,8%, что сопровождалось снижением массы тела на 7,3 кг. У пациентов были нарушены исходные нейрофизиологические показатели и показатели конфокальной микроскопии. Нормализация уровня HbA1c была связана с уменьшением выраженности неврологических нарушений и улучшением нейрофизиологических показателей. Однако высокая вариабельность гликемии и уровней исходного HbA1c была ассоциирована с худшими результатами неврологического тестирования [44]. Надо отметить, что влияние поддержания нормального уровня HbA1c без гипогликемии на исходы невропатии при СД2 очень мало исследовано. В последние годы вариабельности гликемии уделяется большое внимание как индикатору оценки состояния углеводного обмена [45]. В дополнение к уровню HbA1c вариабельность гликемии может быть еще одним независимым фактором риска диабетических осложнений и смерти. Помимо средних уровней глюкозы и HbA1c гликемическая вариабельность и метаболическая память влияют на ДПН и другие диабетические микроангиопатии [46–48].

Терапия болевой формы ДПН

Для симптоматической терапии болевой формы ДПН применяют ряд препаратов, эффективность которых доказана в контролируемых исследованиях. Однако следует иметь в виду, что рекомендуемые лекарственные средства уменьшают интенсивность боли, не замедляя процесс прогрессирования ДПН.

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии, для лечения невропатической боли при ДПН применяются следующие группы препаратов [49]:

1) антиконвульсанты: прегабалин, габапентин, вальпроаты;

2) антидепрессанты: амитриптилин, венлафаксин, дулоксетин;

3) опиоиды: трамадол;

4) крем с капсаицином.

Учитывая индивидуальный профиль риска, обезболивание не только должно быть направлено на облегчение боли, но также приводить к улучшению качества сна, функциональности и общего качества жизни.

Так, обоснованным является применение антидепрессантов при ДПН: по результатам исследования, у 2/3 пациентов с болевой формой ДПН диагностировалось тревожно-депрессивное расстройство, а у 95% была выявлена диссомния [9]. Таким образом, очевидна целесообразность оказания квалифицированной психологической или психотерапевтической помощи этой категории пациентов.

Применение амитриптилина может быть ограничено, особенно у пожилых пациентов, в связи с его возможными побочными эффектами и необходимостью постепенного титрования дозы для снижения вероятности их развития.

С учетом особенностей фармакодинамики препаратов, об эффективности следует судить только через 2–4 нед лечения с использованием адекватных доз. Уменьшение болевых ощущений на 30–49% можно считать “клинически значимым” ответом, а снижение их на 50% и более позволяет говорить о надежном обезболивающем эффекте. При неэффективности монотерапии возможна любая комбинация анальгетиков, с учетом возможных лекарственных взаимодействий, без нарастания эффекта седации.

Патогенетическая терапия

В своих рекомендациях IDF призывает всех практикующих врачей начинать терапию невропатии у пациентов как можно раньше, при ее первых признаках.

В качестве средств патогенетической терапии были разработаны АЛК (тиоктовая кислота), бенфотиамин, актовегин (депротеинизированный ультрафильтрат крови теленка), ингибиторы PARP, ингибитор альдозоредуктазы эпалрестат [50]. Учитывая патогенетические механизмы заболевания, фармакотерапия ориентирована на воздействие на основной невропатический процесс, а не на симптоматическое обезболивание [51].

Самой высокой степенью доказательности обладает антиоксидантная терапия с применением АЛК. Не случайно из патогенетически обоснованных препаратов только АЛК рекомендована IDF к применению у больных ДПН [52].

α -липовая кислота давно известна как важный кофактор митохондриальных биоэнергетических ферментов. В ряде метаанализов отмечено, что на фоне инфузий АЛК (600 мг/сут внутривенно капельно) через 3 нед улучшались невропатические симптомы. Кроме того, при лечении АЛК 600 мг перорально 1 раз в сутки в течение 5 нед и 2 раза в сутки в течение 6 мес уменьшались основные симптомы ДПН, включая боль, парестезии и онемение [53–58]. Так, по данным метаанализа исследований раз-

личных методов лечения ДПН, при использовании АЛК в сравнении с плацебо общий балл по шкале TSS снизился на 2,45 (95% ДИ –4,52 ... –0,39) при введении АЛК 600 мг внутривенно и на 1,95 (95% ДИ –2,89 ... –1,01) при приеме 600 мг АЛК внутрь [59].

Преимущества применения АЛК обусловлены также многочисленностью побочных действий и, как следствие, хорошим профилем безопасности даже при длительной терапии. В исследовании NATHAN 1 положительная динамика с уменьшением невропатического дефицита наблюдалась в течение 4-летнего периода лечения, что продемонстрировало не только эффективность, но и безопасность продолжительного приема АЛК [60]. При апостериорном анализе исследования NATHAN 1 было установлено, что улучшение и предотвращение прогрессирования заболевания (оценка по NIS-LL) на фоне терапии АЛК в сравнении с плацебо были связаны с возрастом, более низким индексом массы тела, мужским полом, нормальным артериальным давлением, историей сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинотерапией, продолжительностью СД и невропатии. Оптимальный контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать повышению эффективности АЛК [56].

Терапия АЛК ассоциирована не только с уменьшением невропатических симптомов, но и с улучшением качества жизни. Применение 600 мг АЛК перорально в течение 40 дней у пациентов с болевой ДПН позволило не только добиться существенного снижения невропатических симптомов по данным оценочных шкал и опросников по периферической невропатии, было отмечено также многогранное улучшение качества жизни, касающееся различных аспектов жизнедеятельности. Более 50% пациентов указали, что их здоровье стало “намного лучше” или “лучше” на фоне приема АЛК [61].

Большой интерес представляют современные исследования противовоспалительного действия АЛК. Как уже было отмечено выше, в патогенезе воспаления NF- κ B модулирует воспалительные цитокины, включая интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6. α -липовая кислота проявляет свой противовоспалительный эффект, ингибируя I κ B, фермент активации NF- κ B, подавляя, таким образом, активацию других воспалительных цитокинов [62].

Белок програнулин, участвующий во многих физиологических процессах, может ингибировать активацию нейтрофилов, связываясь непосредственно с рецептором ФНО- α и нарушая его рецепторное связывание. Таким образом, програнулин может ингибировать ФНО- α -индуцированную активацию NF- κ B и сигнального пути MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа), оказывая противовоспалительное действие. α -липовая кислота действует как ингибитор конечных продуктов гликирования, снижает активность NF- κ B, а также экспрессию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , кроме того, показаны эффек-



ты АЛК в отношении изменения уровня програнулина в сыворотке. Так, у пациентов с СД2 на фоне 6-месячного перорального приема 600 мг АЛК ежедневно уровни програнулина в сыворотке значительно увеличились, что находилось во взаимосвязи с результатами определения молекул межклеточной адгезии, ФНО- α и сопровождалось клиническим улучшением. Полученные результаты указывают на то, что лечение АЛК может оказывать благотворное влияние на функцию эндотелия и воспаление нейронов [63].

Алгоритм профилактики и лечения ДПН представлен на рис. 2.

Поскольку не существует полностью удовлетворительной фармакотерапии болевой ДПН, нефармакологические варианты лечения, такие как психологическая поддержка, физические методы терапии, могут использоваться, несмотря на относительно низкий уровень доказательности. У пациентов с рефрактерным болевым синдромом стимуляция спинного мозга приводит к выраженному обезболиванию и улучшению качества жизни. Этот вариант инвазивного лечения следует использовать только у пациентов, которые не реагируют на комбинированную анальгетическую фармакотерапию [16].

Глобальная эпидемия СД и его наиболее частого осложнения, невропатии, требует от общественного здравоохранения принятия мер, направленных на устранение поддающихся изменению факторов риска, со всё возрастающей безотлагательностью. По оценкам, в 2050 г. у 1/3 людей будет иметься СД и у половины из них – невропатия [64]. Бремя ДПН как для индивидуума с точки зрения

повышенных рисков заболеваемости, смертности, снижения качества жизни, так и для общества с точки зрения медицинских и экономических затрат огромно. Необходим дальнейший поиск эффективных мер профилактики СД и его осложнений. В последние годы существенно эволюционировали представления о многофакторных патогенетических механизмах развития и прогрессирования ДПН. Важно отметить, что хорошо зарекомендовавшие себя терапевтические подходы, разработанные на основе патогенеза заболевания, также обнаруживают новые эффекты, обосновывающие целесообразность применения препаратов, модифицирующих течение болезни.

Список литературы

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 2021. 10th ed. Brussels, Belgium: IDF, 2021. 141 p. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf Accessed 2022 Apr 21.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российская ассоциация эндокринологов; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й выпуск. М., 2021. 223 с.
3. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes – 2020. Diabetes Care 2020 Jan;43(Suppl 1):S135–51.
4. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care 2019 Jan;42(Suppl 1):S124–38.
5. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. Handbook of Clinical Neurology 2014;126:3–22.

6. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001 Nov;44(11):1973-88.
7. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, Anand P, Tesfaye S. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018;144:177-91.
8. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews. Disease Primers* 2019 Jun;5(1):41.
9. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010 Oct;33(10):2285-93.
10. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocrinology Review* 2019 Feb;40(1):153-92.
11. Garcia Soriano F, Virág L, Jagtap R, Szabó E, Mabley JG, Liaudet L, Marton A, Hoyt DG, Murthy KG, Salzman AL, Southan GJ, Szabó C. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nature Medicine* 2001 Jan;7(1):108-13.
12. Pacher P, Szabó C. Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme. *Antioxidants & Redox Signaling* 2005 Nov-Dec;7(11-12):1568-80.
13. Federico A, Cardaioli E, Da Pozzo P, Formichi P, Gallus GN, Radi E. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of the Neurological Sciences* 2012 Nov;322(1-2):254-62.
14. Németh N, Putz Z, Istenes I, Körei AE, Vági OE, Kempler M, Gandhi R, Jermendy G, Tesfaye S, Tabák ÁG, Kempler P. Is there a connection between postprandial hyperglycemia and IGT related sensory nerve dysfunction? *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2017 Jul;27(7):609-14.
15. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 2016 Jun;241(12):1323-31.
16. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian G, Nguyen KT, Stirban AO, Tankova T, Varkonyi T, Freeman R, Kempler P, Boulton AJ. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021 Sep 20;109063. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109063. Online ahead of print.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет* 2021;24(3):204-21.
18. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O, Strom A. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018 May;139:147-54.
19. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017 Jan;40(1):136-54.
20. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, Vinik AI, Boulton AJM; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes & Metabolism. Research Reviews* 2011 Oct;27(7):629-38.
21. Mojtăianu A, Maier S, Bajko Z, Voidazan S, Bălașa R, Stoian A. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. *BMC Neurology* 2018 Aug;18(1):126.
22. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, Bonds DE, Fonseca VA, Ismail-Beigi F, Banerji MA, Failor A, Hamilton B. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010 Apr;33(4):721-7.
23. Maffi P, Secchi A. The burden of diabetes: emerging data. *Developments in Ophthalmology* 2017;60:1-5.
24. Ali Lakhari M, Naeem Shahbaz N, Hafeez Bughio A, Prakash J. Frequency of peripheral neuropathy in newly diagnosed patients of diabetes mellitus II on clinical and electrophysiological basis. *Pakistan Journal of Neurological Sciences* 2014;9(4):31-5.
25. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, Brüggemann J, Strom A, Peschel S, Köhler B, Stachs O, Guthoff RF, Roden M; German Diabetes Study (GDS) Group. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014 Jul;63(7):2454-63.
26. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008 Mar;31(3):464-9.
27. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nature Reviews. Endocrinology* 2011 Jul;7(11):682-90.
28. Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, Jones W, Jeziorska M, Marshall A, Ponirakis G, Fadavi H, Boulton AJM, Tavakoli M, Malik RA. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2014 Sep;37(9):2643-6.
29. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JPH, Cuthbertson DJ, Alam U. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2021;64(2):288-303.
30. Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танащян М.М. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015;9(1):12-9.
31. Apfel SC, Asbury AK, Bril V, Burns TM, Campbell JN, Chalk CH, Dyck PJ, Feldman EL, Fields HL, Gran IA, Griffin JW, Klein CJ, Lindblom U, Litchy WJ, Low PA, Melanson M, Mendell JR, Merren MD, O'Brien PC, Rendell M, Rizza RA, Service FJ, Thomas PK, Walk D, Wang AK, Wessel K, Windebank AJ, Ziegler D, Zochodne DW; Ad Hoc Panel on Endpoints for Diabetic Neuropathy Trials. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *Journal of the Neurological Sciences* 2001 Aug;189(1-2):3-5.
32. Ziegler D. [Diabetic polyneuropathy]. *Internist* 2020 Mar;61(3):243-53.
33. Moon SJ, Rhee EJ, Jung JH, Han KD, Kim SR, Lee WY, Yoon KH. Independent impact of diabetes on the severity of coronavirus disease 2019 in 5,307 patients in South Korea: a nationwide cohort study. *Diabetes & Metabolism Journal* 2020;44:737-46.
34. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, Holman N, Khunti K, Sattar N, Wareham NJ, Young B, Valabhji J. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2020 Oct;8(10):813-22.
35. Pitocco D, Viti L, Santoliquido A, Tartaglione L, Di Leo M, Bianchi A, Caputo S, Pontecorvi A. Diabetic neuropathy: a risk factor for severe COVID-19? *Acta Diabetologica* 2021;58(5):669-70.
36. Rogers LC, Snyder RJ, Joseph WS. Diabetes-related amputations a pandemic within a pandemic. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2020 Nov 3;20-248. doi: 10.7547/20-248. Online ahead of print.
37. Gök Ü, Selek Ö, Selek A, Gündük A, Güner MÇ. Survival evaluation of the patients with diabetic major lower-extremity amputations. *Musculoskeletal Surgery* 2016 Aug;100(2):145-8.
38. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017 Jun;60(6):980-8.

39. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Current Diabetes Reports* 2014;14(9):528.
40. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *The Lancet* 1998 Sep;352(9131):837-53.
41. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet* 2010 Aug;376(9739):419-30.
42. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open* 2015 Jun;5(6):e006559.
43. Tavakoli M, Mitu-Pretorian M, Petropoulos IN, Fadavi H, Asghar O, Ponirakis UAG, Jeziorska M, Marshall A, Efron N, Boulton AJ, Augustine T, Malik RA. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 2013 Jan;62(1):254-60.
44. Ishibashi F, Taniguchi M, Kosaka A, Uetake H, Tavakoli M. Improvement in neuropathy outcomes with normalizing HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019 Jan;42(1):110-8.
45. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology* 2018 Feb;17(1):33.
46. Jin HY, Lee KA, Park TS. The impact of glycemic variability on diabetic peripheral neuropathy. *Endocrine* 2016 Sep;53(3):643-8.
47. Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL, Low PA, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM, Albers JW; DCCT/EDIC Research Group. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Current Diabetes Reports* 2010 Aug;10(4):276-82.
48. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *The New England Journal of Medicine* 2008 Oct;359(15):1618-20.
49. Brii V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011 May;76(20):1758-65.
50. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, Toyota T, Nakashima M, Yoshimura I, Sakamoto N, Shigeta Y. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006 Jul;29(7):1538-44.
51. Boulton AJM, Kempler P, Ametov A, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes/Metabolism. Research and Reviews* 2013 Jul;29(5):327-33.
52. International Diabetes Federation. IDF clinical practice recommendations on the diabetic foot – 2017. A guide for healthcare professionals. Brussels, Belgium: IDF; 2017. 70 p.
53. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2014 Dec;15(18):2721-31.
54. El-Nahas MR, Elkannishy G, Abdelhafez H, Elkhamsy ET, El-Sehrawy AA. Oral alpha lipoic acid treatment for symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets* 2020;20(9):1531-4.
55. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21(2):114-21.
56. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology* 2012;2012:456279.
57. Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfoegel JM, Zhang A, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA, Dy SM. Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Current Medical Research and Opinion* 2019 Jan;35(1):15-25.
58. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Practice* 2014 Feb;14(2):167-84.
59. Çakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine* 2016 Nov;33(11):1466-76.
60. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJM, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K, Dyck PJ. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011 Sep;34(9):2054-60.
61. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemtzas I, Petrou A, Papanikolaou C, Tentolouris N. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *The Journal of International Medical Research* 2018 May;46(5):1779-90.
62. Li G, Fu J, Zhao Y, Ji K, Luan T, Zang B. Alpha-lipoic acid exerts anti-inflammatory effects on lipopolysaccharide-stimulated rat mesangial cells via inhibition of nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway. *Inflammation* 2015 Apr;38(2):510-9.
63. Nádró B, Lőrincz H, Molnár Á, Szentpéteri A, Zöld E, Seres I, Páll D, Paragh G, Kempler P, Harangi M, Sztanek F. Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy. *The Journal of International Medical Research* 2021 May;49(5):3000605211012213.
64. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Population Health Metrics* 2010 Oct;8:29.

Diabetic Polyneuropathy: from Pathogenesis to Diagnosis and Treatment

K.V. Antonova and O.V. Lagoda

This review contains up-to-date information on the prevalence of diabetes mellitus (DM) and its major complication, diabetic polyneuropathy, highlighting its clinical significance. We cover the main pathogenic mechanisms of nervous system damage in patients with DM, and disorders of carbohydrate metabolism in prediabetes, including cellular mechanisms. We provide the classification of peripheral nervous system injury in DM. The clinical algorithm for managing patients with diabetic polyneuropathy is described in detail. Issues of diagnosis, prevention, and therapy using pathogenesis-based and symptomatic treatment are discussed.

Key words: diabetes mellitus, prediabetes, diabetic polyneuropathy, pathogenesis, pathogenesis-based therapy.

17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST
ГРУПП

000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1

Телефон: +7 (495) 419-08-68

Электронная почта: info@kstgroup.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

Комплексная терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях

Н.В. Пизова, Н.А. Пизов, А.В. Пизов

Основными факторами риска развития цереброваскулярных заболеваний, так же как и возникновения когнитивных нарушений, являются артериальная гипертензия, поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение и наследственная отягощенность по сосудистым и нейродегенеративным заболеваниям. Большинство этих факторов поддаются контролю и требуют ранней профилактики и своевременной диагностики, а наличие нескольких факторов риска усиливает их неблагоприятное воздействие на когнитивные функции. В обзоре приводятся данные многочисленных исследований, в которых изучались особенности развития когнитивных нарушений на фоне цереброваскулярных заболеваний, и даются рекомендации по использованию препаратов, улучшающих мозговой кровоток и метаболизм, а также воздействующих на общие патогенетические механизмы повреждения головного мозга при патологии сосудов.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, патогенез, факторы риска, профилактика, лечение, никотиноил γ-аминомасляная кислота.

В настоящее время распространенность цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) возрастает из-за неуклонного старения населения [1]. В зависимости от локализации патологического процесса ЦВЗ могут проявляться двигательными, сенсорными, речевыми, эмоциональными и другими нарушениями [2]. В экономически развитых странах смертность от этих заболеваний занимает в структуре общей смертности 2–3-е место. За последние 40 лет в странах с высоким уровнем дохода на душу населения заболеваемость инсультами увеличилась на 42%, в то время как в странах со средним и низким уровнем – более чем на 100% [3]. Цереброваскулярные заболевания являются серьезной проблемой здравоохранения, которая влечет за собой значительные экономические потери и бремя индивидуальных медицинских расходов, что обуславливает необходимость ранней профилактики и диагностики этой патологии. За исключением редких врожденных форм ЦВЗ, большую их часть можно предотвратить, контролируя факторы риска, такие как артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение и сахарный диабет (СД) [4, 5].

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

Николай Александрович Пизов – аспирант 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

Заболеваемость ЦВЗ увеличивается с возрастом [4]. В 2017 г. лица в возрасте 60 лет и старше составляли 13% населения мира, т.е. приблизительно 962 млн. человек. Прогнозируется, что к 2030 г., 2050 г. и 2100 г. их численность возрастет до 1,4 млрд., 2,1 млрд. и 3,1 млрд. человек соответственно [6].

В недавно опубликованном корейском исследовании представлены риски развития ЦВЗ. В общей популяции, включавшей 3662 лиц в возрасте от 40 до 80 лет, 52,0% составляли мужчины (n = 1904). Средний возраст участников при включении в исследование составлял 50,5 ± 7,5 года для всей популяции и 50,1 ± 7,3 и 50,9 ± 7,8 года для мужчин и женщин соответственно. За 12-летний период наблюдения ЦВЗ развились у 128 лиц, в том числе у 69 мужчин и 59 женщин. Заболеваемость была значительно выше у мужчин (3,5/1000 человеко-лет), чем у женщин (3,2/1000 человеко-лет). Частота ЦВЗ увеличилась с 2,2% в первые 3 года наблюдения до 4,3% в следующие 3 года наблюдения и до 5,0% в последние 3 года наблюдения [7]. В более раннем исследовании J. Marrugat et al., проведенном в Испании, кумулятивная заболеваемость ЦВЗ на 100 000 человек составила 218 у мужчин и 127 у женщин [8].

Под ЦВЗ понимают разнообразные поражения нервной системы на фоне существующего сосудистого заболевания – атеросклероза, гипертонической болезни или вторичной АГ и др. Одновременно с изучением ЦВЗ активно развиваются представления о когнитивных нарушениях (КН) и деменции. В настоящее время эти расстройства встречаются не только у лиц пожилого и старческого возраста, но и в более молодом возрасте, что связано с «омоложением» многих сопутствующих заболеваний. Ранее

именно инсульту уделялось основное внимание в качестве причины возникновения КН, но в настоящее время всё большее значение придается “безынсультным” формам КН. Наиболее распространенной формой цереброваскулярной патологии является болезнь мелких сосудов (БМС). Церебральные изменения при БМС включают различную патологию белого вещества, церебральные микрокровоизлияния, микроинфаркты, лакунарные ишемические поражения или глобальную атрофию, расширение периваскулярных пространств и артериосклероз. Большинство этих изменений можно обнаружить с помощью современных методов, таких как магнитно-резонансная томография головного мозга [9].

Сосудистые КН могут быть следствием как острых, так и хронических процессов, приводящих к очаговому и/или диффузному поражению головного мозга и в дальнейшем к нарушению внутримозговых связей [10–12]. Механизмы развития сосудистых КН весьма разнообразны [13]. Основными факторами риска возникновения КН являются АГ, поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит), СД, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение, а также наследственная отягощенность по сосудистым и нейродегенеративным заболеваниям. Нередко имеет место сочетание нескольких факторов риска. При этом происходит взаимное усиление их неблагоприятного воздействия.

Повышенное артериальное давление (АД) вносит значительный вклад в глобальное бремя болезней, в том числе неврологической патологии [14, 15]. Отрицательное влияние АГ на когнитивную функцию было отмечено еще в конце XIX века у пациентов, у которых позднее развились массивные мозговые кровоизлияния, но систематические исследования этого явления не проводились до 1950–1960-х годов. Новаторские для своего времени наблюдения за нейропсихологическими показателями у авиадиспетчеров с АГ, проведенные W. Spieth, и исследование когнитивных функций у пациентов с АГ, проведенное F.L. Wilkie и C. Eisdorfer, предоставили первоначальные доказательства того, что АГ ухудшает когнитивные функции [16]. В последующих популяционных и проспективных исследованиях была установлена четкая взаимосвязь между повышенным АД и КН [17]. Негативное влияние АГ на когнитивные функции было продемонстрировано в Роттердамском и Гетеборгском исследованиях [18]. В когорте Framingham Offspring повышенное АД в среднем возрасте являлось важным фактором риска развития деменции [19]. При проведении более подробных нейропсихологических исследований было отмечено, что наличие АГ наиболее часто оказывает влияние на исполнительную функцию, скорость моторного ответа и внимание [20, 21]. При исследовании когнитивных функций у лиц с АГ с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive

Assessment, MoCA) были выявлены нарушения в пунктах, связанных с вниманием (для MMSE) и зрительно-пространственной функцией (по MoCA) [22].

Поражения, ассоциированные с АГ и способствующие развитию КН, в типичных случаях включают микроинфаркты и микрокровоизлияния в веществе мозга [23–25]. Артериальная гипертензия связана и с расширением периваскулярных пространств, что также коррелирует с КН [26]. Механизмы атрофии головного мозга, вызванной АГ, остаются неясными, но хроническая гипоперфузия с потерей нейронов, нейродегенерация или сосудистый окислительный стресс и воспаление служат потенциальными факторами ее развития [27–30]. Важными детерминантами КН являются возникающие атрофические изменения головного мозга. Кроме того, инфаркты, расположенные в стратегически значимых областях мозга, участвующих в когнитивных процессах, например, в гиппокампе, медиальном таламусе, лобной доле и т.д., могут вызывать КН, несмотря на относительно небольшой объем повреждения [31].

Повышение АД как фактор риска КН редко возникает изолированно. Если же у человека имеется одновременно несколько факторов риска, они значительно в большей степени влияют на когнитивные функции.

В многочисленных проспективных и ретроспективных исследованиях изучалась взаимосвязь между фибрилляцией предсердий (ФП), снижением когнитивных функций и деменцией. В проспективном исследовании Intermountain Heart Collaborative Study в ходе 5-летнего наблюдения за 37025 участниками оценивалась вероятность развития у них ФП и деменции [32]. В этой когорте у 10 161 пациента (27%) возникла ФП и у 1535 (4,1%) – деменция. Важно отметить, что ФП была независимо связана со всеми типами деменции, с самым высоким риском в более молодой группе (возраст <70 лет). В Роттердамском исследовании, в котором с 1989 по 2010 г. наблюдали 6514 участников без деменции, было установлено, что наличие ФП повышает риск развития КН [33]. Еще в одном исследовании в период с 1985 по 1988 г. приняли участие 10 308 человек в возрасте от 33 до 45 лет, и наблюдение за ними продолжалось до 2013 г. [34]. В этой когорте КН чаще встречалась у пациентов с ФП по сравнению с лицами без ФП. S. Kalantarian et al. проанализировали 21 исследование (89 907 участников) и обнаружили связь ФП со снижением когнитивных функций и деменцией [35]. У пациентов с ФП “немые” инфаркты головного мозга, выявляемые с помощью нейровизуализации, встречались чаще, чем клинические инсульты, и их возникновение было связано с когнитивной дисфункцией [36, 37]. Небольшие очаги церебральной ишемии (микроинфаркты) также ассоциированы с развитием КН, а ФП является независимым фактором риска развития таких церебральных микроинфарктов [23, 38]. Фибрилляция предсердий связана со снижением сердечного выброса и мозгового кровотока [39, 40]. Хроническая церебральная

гиперфузия может играть роль в снижении когнитивных функций, связанном с ФП. Таким образом, во многих исследованиях получены убедительные доказательства того, что ФП связана со снижением когнитивных функций.

Когнитивная дисфункция всё чаще признается важным клиническим проявлением при СД. Во всем мире распространенность СД увеличивается как в абсолютных, так и в относительных цифрах [41]. В эпидемиологических исследованиях был отмечен повышенный риск развития деменции у лиц с СД [42]. Сахарный диабет также связан с другими формами когнитивной дисфункции [43–45]. У взрослых с СД 1-го типа наблюдалось ухудшение когнитивных функций по сравнению с контрольной группой того же возраста, причем особенно сильно страдали общий интеллект и психомоторные реакции [46]. В настоящее время установлено, что КН у пациентов с СД 1-го типа являются более выраженными при ранней манифестации заболевания, что подтверждается и экспериментально [47].

У взрослых с СД 2-го типа также наблюдается дефицит когнитивного функционирования [43]. Когнитивные нарушения могут касаться одной или нескольких областей, включая скорость обработки информации, исполнительную функцию и память [48, 49]. Связанное с СД 2-го типа снижение когнитивных функций может наблюдаться во всех возрастных группах, от молодых людей и даже подростков до пожилых лиц [50–52]. Особенности нейропсихологического профиля у пациентов с СД 2-го типа являются снижение скорости психомоторных реакций, признаки поражения лобной доли, вербальной памяти, снижение скорости обработки информации, снижение речевой активности, нарушение внимания [53–55]. Память часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания [53]. Сосудистые факторы риска, в частности АГ и дислипидемия, могут быть связаны со снижением когнитивных функций у лиц с СД 2-го типа, хотя полученные в многочисленных исследованиях данные остаются противоречивыми [56].

Выраженные метаболические нарушения, возникающие при СД, служат основой для развития осложнений со стороны нервной системы [57]. Не вызывает сомнений возможность наличия взаимосвязи остро или хронически развивающихся изменений с гипер- или гипогликемией. В исследовании М.Р. Чуйко и соавт. клинические проявления КН достоверно чаще наблюдались у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями и дебютировали в возрасте 26–35 лет [58]. В качестве возможных патогенетических факторов КН рассматриваются диабетический кетоацидоз и хроническая гипергликемия [59]. На моделях животных с индуцированным СД было установлено, что дефицит инсулина играет важную роль в апоптозе нейронов, а также в развитии дегенеративных явлений в веществе голов-

ного мозга [60]. Морфологическим субстратом КН может быть диффузное двустороннее поражение белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), которое связано с микроангиопатией [46]. Также ясно, что пациенты с проявлениями микрососудистых (например, диабетическая ретинопатия) или макрососудистых (например, инфаркт миокарда, инсульт) заболеваний чаще имеют худшие когнитивные показатели и подвержены повышенному риску развития деменции [56, 61–63].

Атеросклероз сонных артерий как сосудистый фактор риска имеет важное значение для развития КН. Результаты недавних исследований продемонстрировали роль атеросклероза сонных артерий не только как причины сосудистых КН, но и как патогенетического фактора развития деменции другого генеза, включая болезнь Альцгеймера и другую нейродегенеративную патологию [64–68]. В китайском исследовании, включавшем лиц среднего и пожилого возраста, отмечено, что толщина комплекса интима-медиа сонных артерий имеет тесную связь с когнитивной дисфункцией (особенно у людей старшего возраста) и с более низким уровнем образования, что согласуется с данными популяционных исследований, проведенных в западных странах, таких как INVADE, Роттердамское исследование и др. [69–72]. У пациентов без инсульта, но с наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий было отмечено снижение когнитивной функции, особенно скорости психомоторных реакций и внимания [73, 74]. Когнитивная функция тесно связана со степенью каротидного стеноза. Пациенты с тяжелым стенозом сонных артерий имели худшие показатели психического состояния по сравнению с группой со стенозом сонных артерий легкой или умеренной степени (40–70%) [75]. В целом считается, что степень стеноза сонных артерий коррелирует с выраженностью КН [76]. В исследовании Framingham Offspring стеноз внутренней сонной артерии $\geq 50\%$ был связан с более высокой распространенностью КН и более низкими показателями исполнительной функции [77]. Исследование бессимптомного стеноза сонных артерий и когнитивной функции показало, что бессимптомный каротидный стеноз связан с КН независимо от других известных сосудистых факторов риска [78]. Снижение общей церебральной перфузии, вызванное атеросклерозом сонных артерий (особенно выраженным), может приводить к дисфункции головного мозга и кратковременному или постоянному нарушению когнитивных функций [79]. Снижение мозгового кровотока на 40–50% также сопровождается когнитивной дисфункцией [77, 80].

Атеросклероз сонных артерий тесно связан с поражением мелких сосудов головного мозга. Выявлена положительная корреляция между степенью каротидного стеноза и степенью гиперинтенсивности белого вещества, особенно в перивентрикулярных областях, у пациентов без интракраниального стеноза артерий мозга [81]. Увеличение об-

щего объема поражения белого вещества головного мозга было ассоциировано со снижением когнитивных функций [82]. Кроме того, субклиническая микроэмболия является фактором риска повреждения головного мозга и приводит к лакунарным инфарктам и атрофии головного мозга [83]. Микроинфаркты, возникающие в результате разрыва бляшки и гипоперфузии, могут быть причиной снижения когнитивных функций [23]. Таким образом, атеросклероз сонных артерий является независимым сосудистым фактором риска КН у пациентов, не перенесших инсульт. Атеросклероз сонных артерий играет важную роль в возникновении, детерминировании тяжести и прогрессировании когнитивной дисфункции [84].

Хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором риска развития ЦВЗ, особенно БМС. Предполагается, что у пациентов с почечной дисфункцией как очаговые, так и диффузные изменения головного мозга вызывают КН различной степени [85]. В ряде исследований было выявлено увеличение частоты и выраженности КН по мере прогрессирования ХБП [86, 87]. Также отмечено, что пациенты с ХБП имеют более высокий риск ЦВЗ, который не объясняется только известными стандартными сосудистыми факторами риска [88, 89].

Нетрадиционные факторы риска, связанные с ХБП, могут способствовать цереброваскулярному повреждению через воздействие на эндотелий и стенку артерий. К таким факторам относятся хроническое воспаление, дисфункция эндотелия, уремические токсины и анемия [90, 91]. По данным нескольких исследований, ХБП связана с различными фенотипами БМС. Например, гиперинтенсивность белого вещества коррелирует с альбуминурией и сниженной скоростью клубочковой фильтрации [92, 93]. В терминальной стадии ХБП наблюдается высокая распространенность гиперинтенсивности белого вещества, а также уменьшение количества серого вещества в головном мозге [94, 95]. Фактически, пациенты с ХБП имеют типичный нейропсихологический профиль БМС, т.е. нарушение исполнительной функции и снижение скорости обработки информации [96–98].

Гипотиреоз – еще одна из причин развития КН. В ряде исследований продемонстрировано наличие взаимосвязи между субклиническим гипотиреозом и когнитивной дисфункцией [99]. В недавно проведенных исследованиях было отмечено, что субклинический гипотиреоз может вызывать атеросклероз и дисфункцию эндотелия сосудов, играя патологическую роль в развитии ЦВЗ [100–103]. В патогенезе КН при гипотиреозе определенное значение придается нейротрансмиттерным нарушениям, обусловленным, в частности, влиянием гормонов щитовидной железы на ацетилхолинергическую систему [104–106]. Патогенетическое значение также имеют снижение мозгового кровотока, церебральная гипоксия, отек головного мозга и гипонатриемия. Влияние гормонов щитовидной железы

на электролиты и АД осуществляется через ретикулярную активирующую систему. Следует заметить, что даже небольшое снижение уровня гормонов щитовидной железы в крови может приводить к выраженным КН [105, 106]. Когнитивные и психические нарушения могут варьировать от замедленности психических функций и легких мнестических расстройств (в ряде случаев напоминающих начальные проявления болезни Альцгеймера) до выраженных психотических расстройств, протекающих с иллюзиями и галлюцинациями [105, 106]. В тяжелых случаях больные становятся апатичными, скорость психических процессов резко снижается, замедляется речь. В нейропсихологическом статусе помимо нарушений памяти и внимания выявляются расстройства конструктивного праксиса и зрительно-пространственных функций.

Таким образом, многие пациенты с ЦВЗ имеют КН, но это часто не распознается. При КН сбор анамнеза важен для определения наличия в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также для оценки традиционных цереброваскулярных факторов риска (таких, например, как курение, СД, АГ, гиперлипидемия, мерцательная аритмия). Неврологическое обследование может подтвердить историю ЦВЗ с наличием очаговых неврологических симптомов, характерных для инсульта. Нейровизуализация, особенно с использованием магнитно-резонансной томографии, может подтвердить наличие и позволить установить степень ЦВЗ, помочь определить основной механизм и обеспечить назначение индивидуального лечения, включая внедрение стратегии вторичной профилактики. Оценка когнитивных функций обычно основывается на данных скрининговых тестов, таких как MMSE и MoCA [107, 108]. Использование этих инструментов является первым шагом, который позволяет идентифицировать различные по степени тяжести КН.

Общие мероприятия при сосудистых КН направлены на обучение, консультирование и поддержку пациентов и лиц, осуществляющих уход. Устранение сосудистых факторов риска для предотвращения снижения когнитивных функций из-за сосудистых заболеваний является одним из основных направлений. Профилактика КН в среднем возрасте с целенаправленным лечением состояний, представляющих собой сосудистые факторы риска, является важной стратегией [109]. В настоящее время не существует специально одобренного протокола терапии КН на фоне ЦВЗ. В систематическом обзоре результатов применения ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонистов NMDA-рецепторов (NMDA – N-метил-D-аспартат) (мемантин) было установлено, что эти препараты улучшают когнитивные функции при сосудистых КН, но не улучшают поведение или функциональное состояние пациентов [110, 111].

Ноотропные препараты (от греч. *noos* – “мышление, разум” и *trōpos* – “стремление”) оказывают влияние на выс-

шие интегративные функции мозга, улучшают умственную деятельность. В основе терапевтического механизма ноотропов лежат 2 важнейших эффекта – влияние на интеллектуально-мнестические функции и церебропротективное действие. Препараты этой группы улучшают функции памяти, восприятия, внимания, мышления, ориентации, повседневную активность, т.е. именно те домены, которые в наибольшей степени подвержены возрастным нарушениям, стрессовым и травматическим воздействиям [112]. Ноотропные препараты могут улучшать когнитивные функции посредством воздействия на дофаминергическую, глутаматергическую/холинергическую и серотонинергическую системы головного мозга. Ноотропы можно разделить на 2 большие группы: синтетические соединения и ноотропные средства природного или растительного происхождения [113]. В последнее время были продемонстрированы положительные эффекты синтетических ноотропных средств при КН [114–116].

В настоящее время γ -аминомасляная кислота (ГАМК) наряду с ацетилхолином рассматривается как один из важнейших нейромедиаторов памяти, особенно долгосрочной [117]. Кроме того, ГАМК участвует в регуляции церебрального сосудистого тонуса, способствуя его повышению либо снижению в зависимости от объема церебрального кровотока [118].

Одним из препаратов, оказывающих комплексное нейрометаболическое действие, является Пикамилон (никотиноил ГАМК), который обладает ноотропным эффектом, вызывает снижение сосудистого тонуса и периферического сосудистого сопротивления, проявляет свойства церебрального вазодилататора [119]. По химической структуре Пикамилон является сочетанием молекулы ГАМК – тормозного медиатора центральной нервной системы – и никотиновой кислоты, обладающей сосудорасширяющим эффектом. По сравнению с другими производными ГАМК и никотиновой кислотой Пикамилон оказывает более сильное и длительное влияние на мозговой кровоток [120]. Пикамилон быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Биодоступность препарата составляет от 50 до 88%. В организме препарат распределяется в головном мозге, почках, мышцах и жировой ткани, выводится в неизменном виде с мочой [121]. Пикамилон оказывает сбалансированное психостимулирующее, транквилизирующее действие, обладает антиагрегантным и антиоксидантными эффектами, ингибирует агрегацию тромбоцитов, благоприятно действует на микроциркуляцию [122].

Проведен ряд экспериментальных исследований, показавших эффективность Пикамилаона при различных патологиях мозга [123–125]. Т.С. Ганьшина и соавт. изучали влияние Пикамилаона (50 мг/кг внутривенно) на мозговое кровообращение крыс в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Результаты исследования по-

зволили установить, что в указанных условиях препарат вызывает существенное увеличение мозгового кровотока (на 38%). При анализе механизма цереброваскулярного эффекта Пикамилаона в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга было установлено, что хлорные каналы ГАМК_A-рецепторов участвуют в реализации сосудорасширяющего эффекта препарата [126]. В экспериментальных условиях также было выявлено, что Пикамилон предотвращает развитие системной эндотелиальной дисфункции и обладает эндотелио- и кардиопротективными свойствами [127].

Еще в одном исследовании изучали эффективность применения препарата никотиноил ГАМК (Пикамилон) у 54 больных диабетической энцефалопатией. В контрольную группу вошло 20 пациентов с аналогичной патологией, но лечившихся без использования Пикамилаона. После применения препарата никотиноил ГАМК в дозе 400 мг/сут в течение 8 нед у 77,8% больных основной группы было отмечено улучшение состояния, подтвержденное результатами нейропсихологических исследований. Никотиноил ГАМК (Пикамилон) комплексно многовекторно влияет на состояние мозгового кровообращения и когнитивные функции у больных диабетической энцефалопатией [128]. Данные литературы подтверждают, что курсовой прием Пикамилаона обеспечивает повышение физической и умственной работоспособности, способствует улучшению памяти [122, 129].

Пикамилон выпускается в таблетках по 20 и 50 мг, в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения (50 и 100 мг/мл) и раствора для приема внутрь 4 мг/мл (по 100 или 200 мл) [119]. Такое разнообразие форм выпуска позволяет использовать Пикамилон как во взрослой, так и в детской клинической практике, а также проводить ступенчатую терапию с первоначальным применением парентерального введения препарата и последующим переходом на его пероральный прием.

В заключение следует отметить, что лечение пациентов с КН на фоне ЦВЗ должно проводиться индивидуально, с учетом многообразия патогенетических факторов нарушения когнитивных функций. При сосудистых КН вне зависимости от причины, их вызвавшей, широко используются препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм, а также воздействующие на общие патогенетические механизмы повреждения головного мозга при патологии сосудов. Предпочтительным является применение ноотропных и нейропротективных средств с комплексным мультимодальным механизмом действия и разносторонними клиническими эффектами.

Список литературы

1. Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European Journal of Neurology* 2006 Jun;13(6):581-98.

2. Pucciarelli G, Ausili D, Galbussera AA, Rebora P, Savini S, Simone S, Alvaro R, Vellone E. Quality of life, anxiety, depression and burden among stroke caregivers: a longitudinal, observational multicentre study. *Journal of Advanced Nursing* 2018;74:1875-87.
3. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Сравнительный анализ эпидемиологических показателей инсульта на основании данных территориально-популяционного регистра 2009–2012 гг. *Неврология* 2015;2(5):1-6.
4. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *The Medical Clinics of North America* 2019 Mar;103(2):295-308.
5. Khaku AS, Tadi P. Cerebrovascular disease [Internet]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022-. Last update 2021 Sep 29.
6. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2018 Dec;33(8):500-7.
7. Han JS, Kim YH. Neck circumference and incidence of cerebrovascular disease over 12 years among Korean adults. *Osong Public Health and Research Perspectives* 2022 Feb;13(1):71-9.
8. Marrugat J, Arboix A, Garcia-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, Tresserras R, Elosua R. The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia. *Revista Española de Cardiología* 2007 Jun;60(6):573-80.
9. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The cerebrovascular-chronic kidney disease connection: perspectives and mechanisms. *Translational Stroke Research* 2017 Feb;8(1):67-76.
10. Graff-Radford J. Vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2019 Feb;25(1):147-64.
11. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор. *Неврологический журнал* 2011;16(6):37-44.
12. Palmer K, Wang HX, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *The American Journal of Psychiatry* 2002 Mar;159(3):436-42.
13. Пизова Н.В. Амбулаторное ведение больных после тяжелого инсульта с деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2013;4:78-84.
14. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Abate LH, Akinemiju RF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Bärnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catalá-López F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hanke GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Echutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassos VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, El Sayed Zaki M, Murray CJL. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017 Jan;317(2):165-82.
15. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2016 Jul;388(10043):505-17.
16. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. *Circulation Research* 2019 Mar;124(7):1025-44.
17. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *American Journal of Epidemiology* 1993 Sep;138(6):353-64.
18. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevarsson O, Lernerfelt B, van Harskamp F, Hofman A, Breteler MM. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2001 Jan-Feb;12(1):33-9.
19. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, Seshadri S. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 2017 Dec;89(24):2447-54.
20. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA. Neurology* 2014 Oct;71(10):1218-27.
21. Goldstein FC, Hajjar IM, Dunn CB, Levey AI, Wharton W. The relationship between cognitive functioning and the JNC-8 guidelines for hypertension in older adults. *The Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences* 2017 Jan;72(1):121-6.
22. Sikaroodi H, Yadegari S, Miri SR. Cognitive impairments in patients with cerebrovascular risk factors: a comparison of Mini Mental Status Exam and Montreal Cognitive Assessment. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013 Aug;115(8):1276-80.
23. van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, Chen C, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM, Biessels GJ. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *The Lancet. Neurology* 2017 Sep;16(9):730-40.
24. Biesbroek JM, Weaver NA, Biessels GJ. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease. *Clinical Sciences* 2017 Apr;131(8):715-28.
25. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram A, Vernooij MW. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA. Neurology* 2016 Aug;73(8):934-43.
26. Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joustel A, Nedergaard M, Smith KJ, Zlokovic BV, Wardlaw JM. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovascular Research* 2018 Sep;114(11):1462-73.
27. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Abnormal regional cerebral blood flow in cognitively normal elderly subjects with hypertension. *Stroke* 2008 Feb;39(2):349-54.
28. Seo SW, Lee JM, Im K, Park JS, Kim SH, Kim ST, Ahn HJ, Chin J, Cheong HK, Weiner MW, Na DL. Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities. *Neurobiology of Aging* 2012 Jul;33(7):1156-67.
29. Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia. *Clinical Sciences (London, England: 1979)* 2017 Mar;131(6):425-37.
30. Guo S, Kim WJ, Lok J, Lee SR, Besancon E, Luo BH, Stins MF, Wang X, Dedhar S, Lo EH. Neuroprotection via matrix-trophic coupling between cerebral endothelial cells and neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2008 May;105(21):7582-7.
31. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013 Nov;80(4):844-66.
32. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010 Apr;7(4):433-7.
33. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA. Neurology* 2015 Nov;72(11):1288-94.
34. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, Kivimäki M, Dugravot A. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *European Heart Journal* 2017 Sep;38(34):612-8.
35. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2013 Mar;158(5 Pt 1):338-46.
36. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B, Omran H. Patients at high risk with atrial fibrillation: a prospective and serial follow-up during 12 months with transesophageal echocardiography

- and cerebral magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005 Sep;18(9):919-24.
37. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, Bergamasco L, Boffano C, Valentini MC, Cesarani F, Scaglione M. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62(21):1990-7.
 38. Wang Z, van Velu SJ, Wong A, Liu W, Shi L, Jie Yang J, Xiong Y, Lau A, Biessels GJ, Mok VCT. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2016 Oct;47(10):2450-5.
 39. Wyse DG. Therapeutic considerations in applying rate control therapy for atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2008 Jul;52(1):11-7.
 40. Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke* 1980 Jan-Feb;11(1):35-8.
 41. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews. Endocrinology* 2018 Oct;14(10):591-604.
 42. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet. Neurology* 2006 Jan;5(1):64-74.
 43. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *The Lancet. Neurology* 2015 Mar;14(3):329-40.
 44. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation* 2013 Nov;4(6):640-50.
 45. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017 Feb;124:41-7.
 46. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2005 Mar;28(3):726-35.
 47. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, Carne CL, Murray K, Vanden Driessen RI, Nguyen TP, Robins PD, Bulsara M, Davis EA, Jones TW. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics* 2008 Sep;153(3):385-90.
 48. Monette MC, Baird A, Jackson DL. A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with type 2 diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes* 2014 Dec;38(6):401-8.
 49. Palta P, Schneider AL, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2014 Mar;20(3):278-91.
 50. Brady CC, Vannest JJ, Dolan LM, Kadis DS, Lee GR, Holland SK, Khoury JC, Shah AS. Obese adolescents with type 2 diabetes perform worse than controls on cognitive and behavioral assessments. *Pediatric Diabetes* 2017 Jun;18(4):297-303.
 51. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012 Sep;32(9):2060-7.
 52. van den Berg E, de Craen AJ, Biessels GJ, Gussekloo J, Westendorp RG. The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: a prospective population-based study. *Diabetologia* 2006 Sep;49(9):2015-23.
 53. Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM, Mitchell RJ, Price JF. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *British Medical Bulletin* 2008;88(1):131-46.
 54. Fontbonne A, Berr C, Ducimetière P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* 2001 Feb;24(2):366-70.
 55. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiology of Aging* 2005 Dec;26(Suppl 1):26-30.
 56. Feinkohl I, Price JF, Strachan MW, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimer's Research & Therapy* 2015 Jun;7(1):46.
 57. Cai XJ, Xu HQ, Lu Y. C-peptide and diabetic encephalopathy. *Chinese Medical Sciences Journal* 2011 Jun;26(2):119-25.
 58. Чуйко М.П., Бодыхов М.К., Скворцова В.И. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(5):4-8.
 59. Patifo-Fernández AM, Delamater AM, Applegate EB, Brady E, Eidson M, Nemery R, Gonzalez-Mendoza L, Richton S. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2010 Sep;11(6):424-30.
 60. Biessels GJ, Luchsinger JA. Pathobiology of diabetic encephalopathy in animal models. In: *Diabetes and the brain*. Biessels GJ, Luchsinger JA, editors. Totowa, NY: Humana Press; 2010: 409-31.
 61. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2014 Mar;2(3):246-55.
 62. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, Gill SS, Booth GL. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2015 Oct;38(10):1868-75.
 63. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, Whitmer RA. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2013 Nov;1(3):183-90.
 64. Berman SE, Wang X, Mitchell CC, Kundu B, Jackson DC, Wilbrand SM, Varghese T, Hermann BP, Rowley HA, Johnson SC, Dempsey RJ. The relationship between carotid artery plaque stability and white matter ischemic injury. *NeuroImage: Clinical* 2015 Aug;9:216-22.
 65. Wang A, Liu X, Chen G, Hao H, Wang Y, Wan Y. Association between carotid plaque and cognitive impairment in Chinese stroke population: the SOS-Stroke study. *Scientific Reports* 2017 Jun;7(1):3066.
 66. Wang X, Mitchell CC, Varghese T, Jackson DC, Rocque BG, Hermann BP, Dempsey RJ. Improved correlation of strain indices with cognitive dysfunction with inclusion of adventitial layer with carotid plaque. *Ultrasonic Imaging* 2016 May;38(3):194-208.
 67. Wang X, Jackson DC, Mitchell CC, Varghese T, Hermann BP, Kliever MA, Kliever MA, Dempsey RJ. Estimation of ultrasound strain indices in carotid plaque and correlation to cognitive dysfunction. *Annual International Conference of the IEEE in the Engineering Medicine and Biology Society* 2014;2014:5627-30.
 68. Rocque BG, Jackson D, Varghese T, Hermann B, McCormick M, Kliever M, Mitchell C, Dempsey RJ. Impaired cognitive function in patients with atherosclerotic carotid stenosis and correlation with ultrasound strain measurements. *Journal of the Neurological Sciences* 2012 Nov;322(1-2):20-4.
 69. Jing X, Tao Z, Qing-Wu Y, Juan L, Yong C, Ming C. Carotid intima-media thickness and cognitive function in a middle-aged and older adult community: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Neuroscience* 2013;20:1571-5.
 70. Sander K, Bickel H, Förstl H, Etgen T, Briesenick C, Poppert H, Sander D. Carotid-intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2010 Apr;25(4):389-94.
 71. van Oijen M, de Jong FJ, Wittman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Atherosclerosis and risk for dementia. *Annals of Neurology* 2007 May;61(5):403-10.
 72. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, Ives D, Dekosky ST, Kuller LH. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005 Jul;53(7):1101-7.

73. Rossetti HC, Weiner M, Hyman LS, Cullum CM, Khara A, Lacritz LH. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function. *Atherosclerosis* 2015 Jul;241(1):36-41.
74. Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung LK, Brown TR, DeCarli C, Stern Y. White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiology of Aging* 2011 Sep;32(9):1588-98.
75. Martinić-Popović I, Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V. Assessment of subtle cognitive impairment in stroke-free patients with carotid disease. *Acta Clinica Croatica* 2009 Sep;48(3):231-40.
76. Popovic IM, Lovrencic-Huzjan A, Simundic AM, Popovic A, Seric V, Demarin V. Cognitive performance in asymptomatic patients with advanced carotid disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2011 Sep;24(3):145-51.
77. Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, Au R, DeCarli C, Wolf PA. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study. *Stroke* 2009 May;40(5):1590-6.
78. Lal BK, Dux MC, Sikdar S, Goldstein C, Khan AA, Yokemick J, Zhao L. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment. *Journal of Vascular Surgery* 2017 Oct;66(4):1083-92.
79. Balestrini S, Perozzi C, Altamura C, Vernieri F, Luzzi S, Bartolini M, Provinciali L, Silvestrini M. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology* 2013 Jun;80(23):2145-50.
80. Yew B, Nation DA. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrovascular resistance: effects on cognitive decline, cortical atrophy, and progression to dementia. *Brain* 2017 Jul;140(7):1987-2001.
81. Kandiah N, Goh O, Mak E, Marmin M, Ng A. Carotid stenosis: a risk factor for cerebral white-matter disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 2014 Jan;23(1):136-9.
82. Birdsill AC, Kosciak RL, Jonaitis EM, Johnson SC, Okonkwo OC, Hermann BP, Larue A, Sager MA, Bendlin BB. Regional white matter hyperintensities: aging, Alzheimer's disease risk, and cognitive function. *Neurobiology of Aging* 2014 Apr;35(4):769-76.
83. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *The Lancet. Neurology* 2012 Mar;11(3):272-82.
84. Chen WH, Jin W, Lyu PY, Liu Y, Li R, Hu M, Xiao XJ. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstroke patients. *Chinese Medical Journal* 2017 Oct;130(19):2375-9.
85. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2013 Feb;24(3):353-63.
86. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2008 Apr;15(2):123-32.
87. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H, Krejs GJ. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Journal of the Neurological Sciences* 1995 Dec;134(1-2):83-8.
88. Chen YC, Su YC, Lee CC, Huang YS, Hwang SJ. Chronic kidney disease itself is a causal risk factor for stroke beyond traditional cardiovascular risk factors: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2012;7(4):e36332.
89. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology* 2006 Jul;67(2):224-8.
90. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *The Lancet. Neurology* 2014 Aug;13(8):823-33.
91. Naganuma T, Takemoto Y. New aspects of cerebrovascular diseases in dialysis patients. *Contributions in Nephrology* 2015;185:138-46.
92. Weiner DE, Bartolomei K, Scott T, Price LL, Griffith JL, Rosenberg I, Levey AS, Folstein MF, Sarnak MJ. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *American Journal of Kidney Diseases* 2009 Mar;53(3):438-47.
93. Khatri M, Wright CB, Nickolas TL, Yoshita M, Paik MC, Kranwinkel G, Sacco RL, DeCarli C. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 2007 Dec;38(12):3121-6.
94. Eldehni MT, McIntyre CW. Are there neurological consequences of recurrent intradialytic hypotension? *Seminars in Dialysis* 2012 May;25(3):253-6.
95. Prohovnik I, Post J, Uribarri J, Lee H, Sandu O, Langhoff E. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2007 Nov;27(11):1861-9.
96. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Sorensen EP, Giang LM, Drew DA, Shaffi K, Strom JA, Singh AK, Weiner DE. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013 Jan;80(5):471-80.
97. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, Smith GE, Hochhalter AK, Collins AJ, Kane RL. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006 Jul;67(2):216-23.
98. Weiner DE, Scott TM, Giang LM, Agganis BT, Sorensen EP, Tighiouart H, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2011 Nov;58(5):773-81.
99. Gan EH, Pearce SH. Clinical review: the thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012 Oct;97(10):3438-49.
100. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, Zou X. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Scientific Reports* 2018 Mar;8(1):4579.
101. Nomoto S, Kinno R, Ochiai H, Kubota S, Mori Y, Futamura A, Sugimoto A, Kuroda T, Yano S, Murakami H, Shirasawa T, Yoshimoto T, Minoura A, Kokaze A, Ono K. The relationship between thyroid function and cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One* 2019 Apr;14(4):e0214676.
102. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet. Neurology* 2019 Jul;18(7):684-96.
103. Riba-Llena I, Jiménez-Balado J, Castañé X, Girona A, López-Rueda A, Mundet X, Jarca CI, Álvarez-Sabin J, Montaner J, Delgado P. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease load. *Stroke* 2018 May;49(5):1279-81.
104. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2002 Jan;26(1):45-60.
105. Abend WK, Tyler HR. Thyroid disease and the nervous system. In: *Neurology and general medicine. The neurological aspects of medical disorders*. 2nd ed. Aminoff MJ, editor. Chapter 18. NY: Churchill Livingstone; 1995: 333-47.
106. Дамулин И.В., Оразмурадов Г.О. Неврологические нарушения при гипотиреозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(3):82-6.
107. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975 Nov;12(3):189-98.
108. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005 Apr;53(4):695-9.
109. Sun MK. Potential therapeutics for vascular cognitive impairment and dementia. *Current Neuropharmacology* 2018;16(7):1036-44.
110. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Lancet. Neurology* 2007 Sep;6(9):782-92.
111. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. Memantine for

- dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2019 Mar;3(3):CD003154.
112. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клинико-фармакологические подходы к применению ноотропов при неврологических заболеваниях. Эффективная фармакотерапия 2010;16:16-21.
 113. Onaolapo AY, Obelawo AY, Onaolapo OJ. Brain ageing, cognition and diet: a review of the emerging roles of food-based nootropics in mitigating age-related memory decline. Current Aging Science 2019;12(1):2-14.
 114. Goulliaev AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. Brain Research. Brain Research Review 1994 May;19(2):180-222.
 115. Noble S, Benfield P. Piracetam: a review of its clinical potential in the management of patients with stroke. CNS Drugs 1998;9:497-511.
 116. Giovannini MG, Rodinò P, Mutolo D, Pepeu G. Oxiracetam and aniracetam increase acetylcholine release from the rat hippocampus *in vivo*. Drug Development Research 1993 Apr;28(4):503-9.
 117. Evans TL. Cognitive enhancers: new sight on the old problem. Annual Review in Pharmacology and Pharmacotherapy 2012;5:34-50.
 118. Denderfield AP, Lewis K, Ho TY. GABA-mediated vasoconstriction and vasodilatation in physiological and pathological conditions. Neurotransmitters and neuropeptides in regulation of cardiovascular system. Los Angeles: UCP Press; 2009: 189-213.
 119. Пикамилон. Доступно по: <https://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%d0%9f%d0%b8%d0%ba%d0%b0%d0%bc%d0%b8%d0%bb%d0%be%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> Ссылка активна на 15.04.2022.
 120. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Нервные болезни 2002;1:3-7.
 121. Пикамилон – метаболический цереброваскулятор и ноотроп. Применение в лечебной практике. М.: Акрихин; 2002. 48 с.
 122. Чугунов А.В., Кабанов А.А., Казаков А.Ю. Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга. Нервные болезни 2021;3:25-31.
 123. Ковалев Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Влияние пикамилона на ГАМК-рецепторы префронтальной коры мозга и поведение мышей C57BL/6 и BALB/C в закрытом крестообразном лабиринте. Экспериментальная и клиническая фармакология 2017;80(3):3-9.
 124. Силкина И.В., Ганьшина Т.С., Середенин С.Б., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилона. Экспериментальная и клиническая фармакология 2005;68(1):20-4.
 125. Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Аадюнина Н.И., Пятин Б.М., Масленников Д.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. Цереброваскулярные эффекты пикамилона и эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадаминтан-2-она при геморрагическом и ишемическом поражениях мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология 2020;83(1):3-6.
 126. Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. Эффективность пикамилона при сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца. Экспериментальная и клиническая фармакология 2022;85(1):3-6.
 127. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамилона и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции. Кубанский научный медицинский вестник 2009;3(108):50-3.
 128. Сигитова Е.В. Применение никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в лечении больных с диабетической энцефалопатией. В сб.: Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека. Материалы международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Под ред. Балаязина В.А., Ефремова В.В., Дмитриева М.Н. Ростов-на-Дону: РостГМУ; 2018: 35-44.
 129. Ласков В.Б., Поветкин С.В., Чернышков Е.В. Влияние кавинтона форте и пикамилона на когнитивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Клиническая геронтология 2009;15(10-11):17-21.

Complex Therapy of Cognitive Impairment in Cerebrovascular Diseases

N. V. Pizova, N. A. Pizov, and A. V. Pizov

High blood pressure, cerebral arteries damage (atherosclerosis, vasculitis), diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, smoking, and family history of vascular and neurodegenerative disorders are the main risk factors for cerebrovascular diseases, as well as cognitive impairment. Most of these risk factors are controllable and require early prevention measures and timely diagnosis, while simultaneous presence of multiple risk factors enhances their negative effects on cognitive functions. This review includes data from multiple studies focused on the features of the development of cognitive impairment in cerebrovascular diseases, and provides guidelines on the use of drugs that improve cerebral blood flow and metabolism, as well as influence the general pathogenic mechanisms of brain damage in vascular disorders.

Key words: cerebrovascular diseases, cognitive impairment, pathogenesis, risk factors, prevention, treatment, nicotinoyl γ -aminobutyric acid.

ПИКАМИЛОН®

Улучшает функциональное состояние головного мозга



3 Удобные формы для подбора оптимального курса терапии

Свойства препарата:



Улучшает память и уменьшает головную боль



Нормализует метаболизм в тканях головного мозга



Улучшает мозговое кровообращение



Расширяет сосуды головного мозга, ингибирует агрегацию тромбоцитов



Повышает физическую и умственную работоспособность



Способствует восстановлению центральных двигательных и речевых нарушений*



Добро пожаловать на Picamilon.pf

PHS Фармстандарт

Инструкция по медицинскому применению препарата Пикамилон

* Инструкция по медицинскому применению препарата Пикамилон (раствор для в/в и в/м введения)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Стентирование внутренней сонной артерии: вариабельность результатов ангиореконструктивных вмешательств

И.А. Сеницын, В.Л. Щипакин, А.Ю. Кощев, Р.Б. Медведев, В.А. Аннушкин, А.А. Раскуражев, М.М. Танашиян

Целью работы явилась оценка неврологической симптоматики и состояния вещества головного мозга после стентирования внутренней сонной артерии (ВСА) в зависимости от типа имплантируемых стентов и сопутствующих заболеваний пациента. В исследование было включено 112 пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, в том числе 53 пациента без сахарного диабета 2-го типа (СД2) (средний возраст $64,9 \pm 6,2$ года) и 59 пациентов с СД2 (средний возраст $65,8 \pm 7,4$ года). Согласно показаниям пациентам была проведена транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием ВСА и установлены стенты с дизайном однослойного плетения (однослойные стенты, ОСС) или двухслойного плетения (двухслойные стенты, ДСС). Всем пациентам выполнялось стандартное неврологическое и лабораторное обследование, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография до и в течение 24 ч после оперативного вмешательства. В 1-ю группу вошло 66 пациентов (37 мужчин, 29 женщин), которым были установлены ОСС, во 2-ю группу – 46 пациентов (26 мужчин, 20 женщин), которым были установлены ДСС. Единичные ишемические очаги >5 мм после вмешательства отмечались чаще в 1-й группе у пациентов без СД2 (6%). Во 2-й группе у больных без СД2 "немые" ишемические постпроцедуральные очаги (НИПО) были выявлены в наименьшем количестве случаев (19%). В этой же группе был более низкий стаж артериальной гипертонии (менее 10 лет). У пациентов с СД2 обнаруживались только мелкие множественные очаги <2 мм. Таким образом, выявлена дифференциация характера НИПО в зависимости как от типа использованных стентов, так и от наличия или отсутствия СД2. При использовании ДСС у пациентов как с СД2, так и без него получены достоверно лучшие результаты ($p < 0,05$), в том числе определяемые по состоянию вещества мозга.

Ключевые слова: атеросклероз каротидных артерий, ишемический инсульт, сахарный диабет 2-го типа, каротидное стентирование, стенты, "немые" ишемические постпроцедуральные очаги, ангиореконструктивные операции.

Введение

Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) – широко распространенный и рутинно используемый метод профилактики ишемического инсульта при атеросклеротическом поражении устья внутренней сонной артерии (ВСА) [1]. Каротидное стентирование (КАС) является альтернативным методом профилактики инсульта у пациентов, относящихся к категории высокого хирургического риска. По данным ис-

следований, отдаленные результаты КЭАЭ и КАС значительно не различаются [2, 3]. Сравнение и оценка результатов оперативного лечения, а также факторов, влияющих на них, активно обсуждаются в мировой литературе в течение многих лет и остаются актуальными по сей день. S. Schnaudigel et al. предложили использовать выявленные при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) "немые" ишемические постпроцедуральные очаги (НИПО) в качестве одного из критериев безопасности проведения операций на сонных артериях наряду с такими факторами, как инсульт, смерть, инфаркт миокарда (ИМ) [4]. Ранее нами отмечено значимое увеличение числа выявленных ишемических очагов у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [5]. Помимо этого описывается возможное влияние стентов с различным дизайном ячейки на риск развития НИПО [6, 7]. Существование проблемы микроэмболии церебральных сосудов в перипроцедуральном периоде послужило в том числе предпосылкой для создания стентов с дизайном двухслойного плетения (двухслойные стенты, ДСС), таких как Casper. Данная конструкция позволяет более плотно "закрыть" атеросклеротическую бляшку и предотвратить пролабирование ее фрагментов в просвет сосуда [8]. В отдельных исследованиях было про-

ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

Иван Андреевич Сеницын – врач рентгенэндоваскулярный хирург группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии.

Владимир Львович Щипакин – канд. мед. наук, рук. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии.

Александр Юрьевич Кощев – канд. мед. наук, врач рентгенэндоваскулярный хирург группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии.

Роман Борисович Медведев – канд. мед. наук, науч. сотр. 1-го неврологического отделения.

Владислав Александрович Аннушкин – аспирант 1-го неврологического отделения.

Антон Алексеевич Раскуражев – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го неврологического отделения.

Маринэ Мовсесовна Танашиян – докт. мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зам. директора по научной работе. Контактная информация: Раскуражев Антон Алексеевич, rasckey@live.com

демонстрировано снижение частоты возникновения НИПО при использовании ДСС [9]. Несмотря на это, НИПО выявлялись как в группе с ДСС, так и в группе со стентами однослойного плетения (однослойные стенты, ОСС).

Целью настоящего исследования явилось определение роли дизайна стента, а также уточнение роли нарушений углеводного обмена в возникновении НИПО.

Материал и методы

В исследование было включено 112 пациентов (77 мужчин, 35 женщин), в том числе 53 человека с СД2 и 59 человек без СД2.

Критерии включения в исследование: пациенты с гемодинамически значимыми стенозами ВСА (односторонними и двусторонними), подтвержденными ультразвуковым методом, которые были оперированы с использованием стентов двух типов – ОСС с “открытым” дизайном ячейки Acculink (Abbott, США) (1-я группа, n = 66) и ДСС Casper (Microvention, США) (2-я группа, n = 46).

Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, онкологического заболевания, острый ИМ (ОИМ), наличие тяжелого инсульта в анамнезе (более 11 баллов по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США)), хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени, хроническая почечная недостаточность (креатинин >120 ммоль/л), хроническая печеночная недостаточность, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в стадии обострения.

Диагноз СД2 был установлен по диагностическим критериям СД и других нарушений гликемии (2013 г.). Атеросклеротическое поражение сонных артерий верифицировали при ультразвуковом обследовании на приборе Viato (Toshiba, Япония) с использованием алгоритма исследования NASCET; определяли степень стеноза и экзогенность атеросклеротической бляшки, обуславливающей стеноз. Процедура КАС (согласно международным руководствам American Heart Association/American Stroke Association 2014 г. и национальным “Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией” 2012 г.) выполнялась:

- пациентам, перенесшим нарушение мозгового кровообращения (НМК), со стенозом просвета ипсилатеральной ВСА >60%;
- бессимптомным больным со стенозом >70% с целью профилактики развития НМК.

Обследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза, анкетирование (семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, опрос по течению артериальной гипертензии (АГ) и сопутствующим заболеваниям), взятие образцов крови для лабораторного исследования (измеряли уровни глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), общих показателей крови, холестерина и его фракций, протромбиновый индекс, уровень фибриногена, активиро-

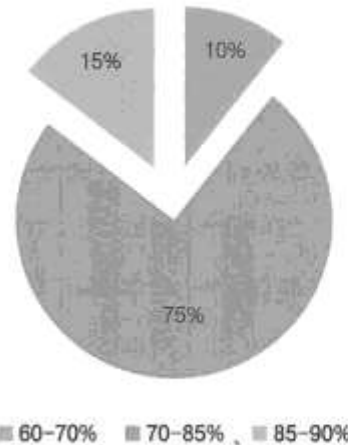


Рис. 1. Распределение обследованных по степени стенозирования ВСА.

ванное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение).

У включенных в исследование пациентов были диагностированы различные проявления хронических форм НМК, характеризовавшиеся наличием основного сосудистого заболевания (атеросклероз и АГ) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами – головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта.

При подготовке к оперативному лечению особое внимание было уделено пациентам с СД2, которые были осмотрены эндокринологом, им было назначено лечение. Вместе с этим пациенты получали соответствующую антитромботическую, гипотензивную и гиполипидемическую терапию, а на момент оперативного лечения были компенсированы по нарушению углеводного обмена.

Всем пациентам за день до вмешательства, а также через 24 ч после него проводили МРТ головного мозга на томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия; 1,5 Тл). Ввиду преобладания очагов малых размеров оценку поражения вещества головного мозга выполняли в режиме ДВИ с коэффициентом диффузионного взвешивания b = 1000. Любые новые гиперинтенсивные изменения вещества мозга, которые отсутствовали до вмешательства, расценивали как НИПО вследствие эмболии, связанной с КАС. Учитывали количество очагов, их размер, расположение (корковое или субкортикальное вещество), одно- или двустороннее поражение.

Общая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

По данным дуплексного сканирования магистральных артерий головы согласно критериям NASCET была определена степень стенозирования ВСА. Следует отметить, что степень поражения ВСА у 75% пациентов (n = 83) находилась в диапазоне 70–85% (рис. 1). У 12 пациентов (10%) были выявлены стенозы 60–70%, у 17 (15%) – стенозы

Таблица 1. Общая характеристика обследованных (n = 112)

Показатель	Пациенты с СД2	Пациенты без СД2	Общая группа	P
Количество больных, абс.	53	59	112	–
Средний возраст, годы	65,90 ± 7,50	64,91 ± 7,60	65,87 ± 7,40	<0,05
Мужчины, абс. (%)	37 (69,80)	40 (67,80)	77 (68,75)	>0,05
Женщины, абс. (%)	16 (30,20)	19 (32,20)	35 (31,25)	>0,05
ОИМ в анамнезе, абс. (%)	20 (37,73)	18 (30,50)	38 (33,92)	>0,05
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	17 (32,07)	19 (32,20)	36 (32,14)	>0,05
АГ в анамнезе, абс. (%)	51 (96,20)	55 (93,20)	106 (94,60)	>0,05
Операции на сосудах в анамнезе, абс. (%)	11 (20,75)	18 (30,50)	29 (25,89)	>0,05
Курение табака в анамнезе, абс. (%)	26 (49,00)	52 (88,10)	78 (69,60)	<0,05
Стеноз ВСА, абс. (%)				–
60–70%	8 (15,00)	4 (6,00)	12 (10,00)	
70–85%	43 (81,00)	40 (67,00)	83 (75,00)	
85–90%	2 (4,00)	15 (27,00)	17 (15,00)	

Обозначения: ОНМК – острое НМК.

Таблица 2. Виды установленных стентов

Тип стента	Общая группа	Пациенты с СД2	Пациенты без СД2
Acculink, Abbott (1-я группа)	66	33	33
Casper, Microvention (2-я группа)	46	26	20
Всего	112	59	53

85–90%. При сравнении групп пациентов с СД2 и без него по степени поражения сонных артерий статистически значимых различий выявлено не было ($p < 0,05$).

Техника операции. За 5 дней до оперативного вмешательства пациенты получали ежедневно ацетилсалициловую кислоту 100 мг и клопидогрел 75 мг. После вмешательства данная терапия продолжалась в течение 3 мес, в дальнейшем клопидогрел отменялся. Вмешательство проводилось под общей гепаринизацией с увеличением активированного времени свертывания до 250–280 с.

Оперативное лечение выполнялось под местной анестезией с использованием ангиографического аппарата Innova 3131 (General Electric, США). Всем пациентам в ходе оперативного вмешательства проводился инвазивный мониторинг артериального давления через канюлю в лучевой артерии, мониторинг электрокардиограммы. По методу

Сельдингера выполнялась пункция правой общей бедренной артерии, устанавливался интродьюсер 7 Fr. При помощи 0,035 проводника и проводникового катетера 7 Fr выполнялась катетеризация целевой артерии. Перед и после стентирования проводилась церебральная ангиография в двух проекциях для оценки состояния церебрального артериального русла. Выполнялись оценка и измерение диаметра ВСА и общей сонной артерии, степени и протяженности стенозированного участка. После этого осуществлялся подбор системы защиты от дистальной эмболии, размеров и типа стента, баллонного катетера.

Во всех случаях использовался дистальный вариант системы противоземболической защиты, которая устанавливалась на относительно прямом участке ВСА на 3–5 см выше зоны поражения. После установки системы защиты выполнялась контрольная ангиография для уточнения позиции ловушки в ВСА. Затем по проводнику системы защиты в зону поражения устанавливался стент. После раскрытия система доставки стента извлекалась и вместо нее в зону стеноза устанавливался баллонный катетер. Производилась однократная дилатация баллонного катетера до 8–10 атм в течение 3–5 с. После дефляции баллонного катетера оценивали уровень сознания пациента, частоту сердечных сокращений, изменения уровня артериального давления, проводили контрольную ангиографию. При необходимости выполнялась повторная дилатация баллонным катетером, после чего он извлекался. При помощи специальной системы для удаления извлекалась система противоземболической защиты, выполнялся визуальный контроль наличия в системе фрагментов атеросклеротической бляшки.

В послеоперационном периоде пациентов наблюдали в отделении реанимации. Магнитно-резонансная томография выполнялась в течение 24 ч после оперативного вмешательства.

Частота обнаружения фрагментов бляшки при визуальном осмотре составила 5% (6 случаев).

Данные об установленных стентах (ДСС Casper и ОСС Acculink) приведены в табл. 2.

Статистический анализ. Подсчет данных производился при помощи программных продуктов Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0. Для сравнения групп по количественному признаку использовались непараметрические тесты t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования

Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошло 66 пациентов (37 мужчин, 29 женщин), которым были установлены ОСС, во 2-ю группу – 46 пациентов (26 мужчин, 20 женщин), которым были установлены ДСС.

Выявленные при МРТ НИПО были классифицированы по ряду параметров: единичные, множественные, по локализации в полушариях головного мозга – ипсилатеральные

(относительно стороны операции), двусторонние, по размеру – менее 2 мм, от 2 до 5 мм, более 5 мм.

Всем пациентам через 24 ч после стентирования проводилась МРТ головного мозга с целью выявления острых ишемических очагов. Такие очаги были обнаружены у 29 оперированных (25,8%) (рис. 2).

Из общего количества больных лишь у 3 пациентов с острым НМК в анамнезе отмечалась неврологическая симптоматика в виде нарастания неврологического дефицита в пораженных конечностях и дезориентации, которая регрессировала в течение 24 ч. У остальных пациентов клинических признаков ишемии головного мозга не было выявлено.

При рассмотрении групп в зависимости от общего количества очагов было обнаружено, что у пациентов 1-й группы без СД2 частота выявления всех НИПО составила 27,3%, у пациентов 1-й группы с СД2 – 27,3%, у пациентов 2-й группы без СД2 – 19%, у пациентов 2-й группы с СД2 – 30%. Выявленные различия оказались статистически незначимыми из-за малой выборки в группах ($p = 0,8$).

Наиболее часто мелкие множественные очаги <2 мм в диаметре выявлялись у пациентов 1-й (12%) и 2-й (23%) групп с СД2 ($p < 0,05$).

Единичные НИПО >2 мм чаще отмечались у пациентов 1-й группы без СД2 (21%). У пациентов 2-й группы без СД2 такого рода очаги были выявлены в наименьшем количестве случаев (15%). В этой же группе был более низкий стаж АГ (менее 10 лет). Интересными представляются данные по наличию НИПО у пациентов 2-й группы с СД2: у них выявлялись только мелкие множественные очаги <2 мм в обоих полушариях, а очагов >2 мм обнаружено не было.

Обсуждение

В исследованиях CARENET и ICSS-MRI отмечена тенденция к снижению частоты обнаружения НИПО у пациентов при использовании ДСС, однако разброс выявляемости этой патологии колеблется в больших пределах в различных наблюдениях – от 25 до 45% [7, 10–12]. В исследовании с использованием оптической когерентной томографии было выявлено, что в значительном числе случаев (15–20%) имеет место мальпозиция стента или деформация его каркаса (25–30%), эти события в 55–70% случаев сопряжены с пролапсом атеросклеротической бляшки в просвет сосуда, что, по нашему мнению, обуславливает существенный разброс в данных о выявленных НИПО [13, 14]. Кроме того, до конца не ясна природа двусторонних НИПО. Указанные факты заставляют нас обратить внимание на другие факторы коморбидного состояния пациентов и его влияние на частоту выявления НИПО.

В исследовании не было получено статистически значимой разницы по частоте выявления НИПО между группами ДСС и ОСС, но при более подробном рассмотрении была обнаружена разница в размерах выявленных очагов. В группе ОСС у пациентов с СД2 НИПО >2 мм выявлялись

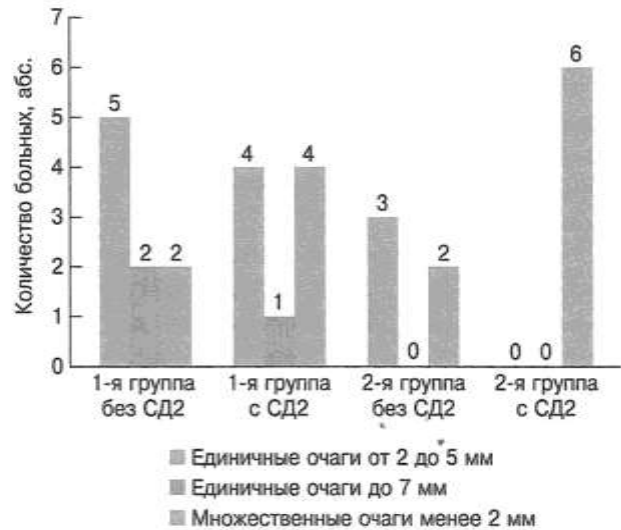


Рис. 2. Распределение больных с постоперационными острыми ишемическими очагами мозга в зависимости от размеров очагов.

значимо чаще. Таким образом, при наличии СД2 с целью снижения вероятности острого повреждения вещества головного мозга желательнее использовать ДСС.

Имеются работы с описанием отрицательного влияния СД2 и гипергликемии на результаты хирургического лечения и когнитивные функции оперированных пациентов. Так, большие СД2 преобладали среди пациентов с микроэмболизацией при ангиорекострукции. У больных СД2 уровень HbA1c был ассоциирован с результатами когнитивных тестов: повышение уровня HbA1c на 1% приводило к значимому ухудшению результатов тестирования по краткой шкале оценки психического статуса, причем худший гликемический контроль сопровождался уменьшением объема серого и белого вещества головного мозга, а интенсивный гликемический контроль не позволял добиться улучшения когнитивных функций [9, 15].

Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, при МРТ ДВИ была выявлена высокая дисперсия характера НИПО, которую нельзя объяснить влиянием только взаимодействия стента и атеросклеротической бляшки, что потребовало объединить их в отдельные группы. Наиболее значимым параметром в оценке правильности выбора стента является обнаружение ипсилатеральных очагов. Эти очаги достоверно чаще имели размеры ≥ 5 мм и встречались в группе ОСС, что позволяет предположить атероэмболическую природу их возникновения и возможную предикторную роль острого НМК в послеоперационном периоде.

Частота курения табака была значимо ниже у пациентов с СД2 (49% по сравнению с 88% у пациентов без СД2), что, вероятно, связано с более выраженной комплаентностью больных СД2. Возможно, этот фактор также оказывает влияние на частоту выявления крупных НИПО (>5 мм), что требует отдельного исследования.

Следует отметить, что большая часть НИПО относилась к выявленным в обоих полушариях головного мозга. Этот тип очагов достоверно чаще имел размеры <5 мм и носил множественный характер. Выявление очагов в обоих полушариях независимо от стороны операции свидетельствует об отсутствии связи или слабой связи НИПО с оперативным вмешательством.

"Немые" ишемические постпроцедуральные очаги используются для оценки результатов хирургического лечения пациентов. Каротидное стентирование, как и КЭАЭ, имеет целью профилактику ишемического инсульта у пациентов со стенозом ВСА. Однако остаются не до конца выясненными причина возникновения НИПО и влияние на исходы оперативного лечения хронических заболеваний (в частности, СД2), нарушающих биохимические и обменные процессы. Отягощающее влияние СД2 как на течение, так и на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, включая ухудшение когнитивных функций, общеизвестно [9]. Наличие коморбидного с сосудистой патологией мозга СД2 сопровождается большей частотой подобных нейровизуализационных находок. Постоперационные очаги ишемии, в том числе "немые", могут определять транзиторное ухудшение когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде [16].

Заключение

Более высокая частота возникновения ипсилатеральных крупных (>5 мм) НИПО свидетельствует об эмболии крупного сосуда, и они чаще встречаются при использовании стентов с большей ячейкой, в то время как множественные мелкие очаги (<5 мм) чаще встречаются в обоих полушариях и не имеют привязки к оперативному вмешательству.

При планировании ангиореconstructивных вмешательств у больных СД2 целесообразна оценка и, при необходимости, предоперационная коррекция сахароснижающей терапии с обеспечением длительного гликемического контроля, а также прогнозирование рисков ухудшения и возможных методов нейропротекции, что требует дополнительных исследований.

Список литературы

- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991 Jun;22(6):711-20.
- Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG; CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010 Oct;41(10 Suppl):S31-4.
- Jones MR, Howard G, Roubin GS, Blackshear JL, Cohen DJ, Cutlip DE, Leimgruber PP, Rhodes D, Prineas RJ, Glasser SP, Lal BK, Voeks JH, Brott TG; CREST Investigators. Periprocedural stroke and myocardial infarction as risks for long-term mortality in CREST. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 2018 Nov;11(11):e004663.
- Schnaudigel S, Groschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 2008 Jun;39(6):1911-9.
- Танашян М.М., Антонова К.В., Медведев Р.Б., Скрылев С.И., Кротенкова М.В., Романцова Т.И. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации. *Сахарный диабет* 2019;22(1):14-24.
- Stabile E, Giugliano G, Cremonesi A, Bosiers M, Reimers B, Setacci C, Cao P, Schmidt A, Sievert H, Peeters P, Nikas D, Sannino A, de Donato G, Parlani G, Castriota F, Hornung M, Rubino P, Esposito G, Tesorio T. Impact on outcome of different types of carotid stent: results from the European Registry of Carotid Artery Stenting. *EuroIntervention* 2016 Jun;12(2):e265-70.
- Broussalis E, Griesseuer C, Mutzenbach S, Pijka S, Jansen H, Stevanovic V, Killer-Oberpfalzer M. Reduction of cerebral DWI lesion burden after carotid artery stenting using the CASPER stent system. *Journal of Neurointerventional Surgery* 2019 Jan;11(1):62-7.
- Ruffino MA, Faletti R, Bergamasco L, Fonio P, Righi D. Incidence of new ischaemic brain lesions after carotid artery stenting with the micromesh roadsaver carotid artery stent: a prospective single-centre study. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2016 Nov;39(11):1541-9.
- Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Бердникович Е.С., Медведев Р.Б., Титкова И.И., Наминов А.В., Аннушкин В.А. Динамика когнитивных функций после ангиореconstructивных вмешательств у коморбидных пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020;12(5):32-9.
- Schofer J, Musialek P, Bijuklic K, Kolvenbach R, Trystula M, Siudak Z, Sievert H. A prospective, multicenter study of a novel mesh-covered carotid stent: the CGuard CARENET Trial (Carotid Embolic Protection Using MicroNet). *JACC Cardiovascular Intervention* 2015 Aug;8(9):1229-34.
- Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, Macdonald S, Gaines PA, Waaijer A, Stierli P, Jäger HR, Lyrer PA, Kappelle LJ, Wetzel SG, van der Lugt A, Mali WP, Brown MM, van der Worp HB, Engelter ST; ICSS-MRI study group. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *The Lancet. Neurology* 2010 Apr;9(4):353-62.
- de Donato G, Setacci F, Sirignano P, Galzerano G, Cappelli A, Setacci C. Optical coherence tomography after carotid stenting: rate of stent malapposition, plaque prolapse and fibrous cap rupture according to stent design. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2013 Jun;45(6):579-87.
- Skjelland M, Krohg-Sørensen K, Tennøe B, Bakke SJ, Brucher R, Russell D. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting. *Stroke* 2009 Jan;40(1):230-4.
- Кунцевич Г.И., Танашян М.М., Скрылев С.И., Кротенкова М.В., Щипакин В.Л., Кошчев А.Ю., Лагода О.В., Гемджян Э.Г., Медведев Р.Б., Куликова С.Н. Интраоперационное мониторирование мозгового кровотока и состояние вещества головного мозга при открытых и эндоваскулярных вмешательствах в каротидной системе. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2011;17(3):43-8.
- Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, Coker LH, Murray A, Sullivan MD, Marcovina SM, Launer LJ; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009 Feb;32(2):221-6.
- Танашян М.М., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Бердникович Е.С., Скрылев С.И., Гемджян Э.Г., Кротенкова М.В. Состояние когнитивных функций после ангиореconstructивных операций на сонных артериях. *Вестник РГМУ* 2019;(5):70-7.

Internal Carotid Artery Stenting: Outcome Variance in Angioplasty Interventions

I.A. Sinitsyn, V.L. Shchipakin, A.Yu. Koshcheev, R.B. Medvedev,
V.A. Annushkin, A.A. Raskurachev, and M.M. Tanashyan

The aim of the study was to evaluate neurological symptoms and the condition of brain tissue after internal carotid artery (ICA) stenting depending on the type of stent implant and the patient's comorbidities. The study included 112 patients with hemodynamically significant ICA stenoses, including 53 patients without type 2 diabetes mellitus (T2DM) (mean age 64.9 ± 6.2 years) and 59 patients with T2DM (mean age 65.8 ± 7.4 years). Patients underwent percutaneous transluminal angioplasty with ICA stenting as indicated. Single-layer stents (SLS) or dual-layer stents (DLS) were installed. All patients underwent standard neurological examination, laboratory testing, ultrasound and magnetic resonance imaging before and within 24 hours after surgery. 66 patients (37 men, 29 women) who had SLS installed were included in the first group, 46 patients (26 men, 20 women) who had DLS installed were included in the second group. After the intervention, single ischemic lesions greater than 5 mm in size were more prevalent in the first group in patients without T2DM (6%). In the second group of patients without T2DM, postprocedural silent ischemic brain lesions (PSIBL) were identified in the smallest number of cases (19%). The same group was characterized by the shortest history of hypertension (less than 10 years). In patients with T2DM, only small (<2 mm) multiple lesions were found. Thus, varying nature of the PSIBL was revealed, depending both on the type of stents used and on presence or absence of T2DM. Significantly better results were achieved when using DLS in patients both with or without T2DM ($p < 0.05$), including those determined by the condition of the brain tissue.

Key words: carotid artery atherosclerosis, ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus, carotid stenting, stents, postprocedural silent ischemic brain lesions, angioplasty surgery.

Новые книги издательства "Атмосфера"



Электроэнцефалография у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Методология описания и клинические примеры: Учебно-методическое пособие для врачей / Под ред. М.В. Синкина, Е.А. Барановой

Пособие посвящено особенностям регистрации, интерпретации и формирования заключения электроэнцефалограммы у пациентов с нарушением уровня бодрствования. Единый подход к описанию электроэнцефалограммы необходим для повышения межэкспертного согласия, а также для улучшения восприятия результатов врачами клинических специальностей. В пособии приведены стандартизованный набор терминов и схема их применения для написания заключения согласно рекомендациям Американского общества клинической нейрофизиологии, что позволяет значительно уменьшить вариабельность заключений, формируемых специалистами разных медицинских центров, а также проводить многоцентровые исследования. Материал изложен на основании актуализированных данных отечественной и зарубежной литературы.

Пособие предназначено для врачей функциональной диагностики, нейрофизиологов, неврологов, реаниматологов, неврохирургов.

Эту и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайтах <http://atm-press.ru> и <http://www.ozon.ru>

Журналы издательства "Атмосфера"

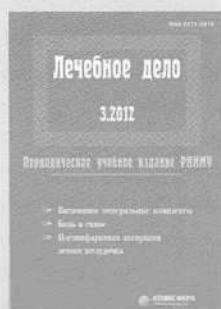


Продолжается подписка на научно-практический журнал "НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ"

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



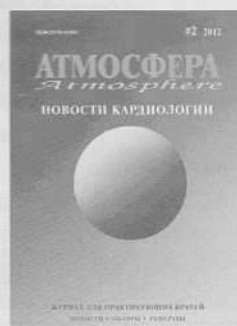
Продолжается подписка на научно-практический журнал "Лечебное дело" —

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 научно-практический журнал "АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ"

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" E38946



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

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: 10.24412/2226-0757-2022-12405

Эмоциональные нарушения у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение

Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, Е.А. Яковенко, Т.И. Анисимова, Е.Б. Карповская, В.С. Василенко, Д.В. Чередниченко

Целями настоящего исследования явились изучение эмоциональных нарушений у пациентов с соматоформными расстройствами (СФР) и оценка эффективности применения препарата Адаптол в лечении данной патологии. Под наблюдением находилось 40 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, страдающих СФР. У всех пациентов проводились оценка вегетативных нарушений с помощью опросника для выявления признаков вегетативных нарушений А.М. Вейна и оценка частоты и интенсивности цефалгий с помощью цифровой рейтинговой шкалы HIT-6. Для объективизации степени выраженности эмоциональных расстройств использовались госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, шкала тревоги Спилбергера–Ханина и шкала субъективного счастья. Количественная оценка нарушений внимания и импульсивности проводилась с помощью психофизиологического теста TOVA (The Test of Variables of Attention). Для лечения пациентов был использован препарат Адаптол. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 45 лет. Результаты проведенного психологического исследования показали, что пациенты с СФР характеризуются значимым повышением показателей тревожности при отсутствии достоверных различий по показателю депрессии по сравнению с контрольной группой. Психофизиологическое исследование с помощью теста TOVA выявило у пациентов достоверное повышение показателей невнимательности и импульсивности. Результаты контрольного обследования после курса лечения позволяют утверждать, что применение Адаптола в лечении СФР характеризуется высокой эффективностью (улучшение было отмечено у 72,5% пациентов). Повторное психофизиологическое исследование после курса лечения выявило статистически достоверное снижение импульсивности, при этом не отмечалось ухудшения показателей внимания и времени реакции, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния терапии на когнитивные функции.

Ключевые слова: соматоформные расстройства, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, эмоциональные нарушения, Адаптол.

Особое внимание к соматоформным расстройствам (СФР) обусловлено широкой распространенностью данной патологии. Так, согласно результатам эпидемиологических исследований, СФР является самым частым психосоматическим заболеванием у амбулаторных пациентов [1]. По данным M.W. Petersen et al., данная патология встречается у 16% взрослых жителей Дании [2].

В соответствии с критериями Международной классификации болезней (МКБ-10) под СФР понимают группу психогенных заболеваний с симптоматикой, напоминающей соматическое заболевание, но при этом не обнаруживается

никаких морфологических проявлений патологии (часто имеются лишь неспецифические функциональные нарушения). В нашей стране это заболевание традиционно рассматривалось в свете синдрома вегетативной дисфункции (нейроциркуляторной или вегетососудистой дистонии) [3]. Предполагается, что в МКБ-11 для обозначения соматических последствий стресса будет использоваться термин “синдром телесного дистресса” (“bodily distress syndrome”) [4].

Соматоформные расстройства являются психосоматическими заболеваниями, в генезе которых значитель-

Леонид Семенович Чутко – докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией коррекции психического развития и адаптации, рук. Центра поведенческой неврологии ФГБУН “Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой” РАН, Санкт-Петербург.

Светлана Юрьевна Сурушкина – канд. мед. наук, врач-невролог, науч. сотр. ФГБУН “Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой” РАН, Санкт-Петербург.

Елена Александровна Яковенко – канд. биол. наук, науч. сотр. ФГБУН “Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой” РАН, Санкт-Петербург.

Татьяна Игоревна Анисимова – медицинский психолог, мл. науч. сотр. ФГБУН “Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой” РАН, Санкт-Петербург.

Екатерина Борисовна Карповская – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” МЗ РФ.

Владимир Станиславович Василенко – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” МЗ РФ.

Денис Владимирович Чередниченко – канд. мед. наук, первый зам. директора ФГБУН “Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой” РАН, Санкт-Петербург.

Контактная информация: Чутко Леонид Семенович, chutko5@mail.ru

ную роль играют расстройства вегетативной регуляции. Основным клиническим признаком СФР служит наличие множественных, повторно возникающих и часто видоизменяющихся соматических симптомов, которые обычно имеют место на протяжении ряда лет. Симптомы могут относиться к любой части тела или системе, но наиболее часто встречаются жалобы со стороны нервной системы (головкружения несистемного характера, предобморочные состояния, головные боли). Течение расстройства хроническое и флуктуирующее, часто сочетается с длительным нарушением социального, межличностного и семейного поведения [5].

В происхождении СФР играют роль генетические, конституциональные, социальные, психогенные и соматогенные факторы. В рамках предложенной А.Б. Холмогоровой многофакторной психосоциальной модели выделяют 4 уровня возникновения данной патологии [6]. Первый уровень – макросоциальный, к нему относятся особенности современной культуры, способствующие развитию изучаемых расстройств: требования сдержанности, рациональности, успеха и благополучия, предъявляемые к члену общества. Второй уровень – семейный, к нему относятся дисфункции семейной системы с высоким уровнем семейных требований, предъявляемых к ребенку, запретом на проявление негативных чувств, травматическим детским опытом. Третий уровень – личностный, указывающий на ряд личностных черт и особенностей, присущих пациентам с изучаемыми расстройствами. Так, пациентам с СФР присущи следующие черты: перфекционизм, враждебность, высокий уровень запрета на явное выражение чувств. Наконец, последний уровень этой модели – межличностный, включающий в себя в первую очередь факторы межличностного общения, снижение уровня социальной поддержки, дефицит социальных навыков, неспособность к кооперации, деструктивные стратегии межличностных отношений.

Выявлено, что пациенты с СФР имеют более высокие показатели по шкалам тревоги, чем их здоровые сверстники [7, 8]. А.Б. Холмогоровой показано, что больные с СФР отличаются от здоровых людей более высоким уровнем запрета на выражение чувств, прежде всего страха, фиксацией на негативных переживаниях и стремлением выглядеть благополучными, низким уровнем социальной поддержки, суженным эмоциональным словарем и трудностями в распознавании различных эмоций [6]. Процессу соматизации способствуют культурные традиции современного общества, определяющие преимущественное восприятие болезни как следствия нарушения телесных функций, а также стигматизирующий характер психиатрической диагностики.

По мнению W. Rief, A.J. Barsky, пациенты с СФР отличаются специфическим когнитивным стилем, который характеризуется следующими признаками: катастрофизацией, убеждением в телесной слабости и вегетативными (автономными) ощущениями [9]. Катастрофизация проявляется

в представлениях об очень узких границах своего здоровья, при этом частые и неопасные симптомы интерпретируются как проявления болезни, с которыми невозможно справиться. Наличие вегетативных ощущений сопряжено с вниманием к телесным ощущениям вегетативной нервной системы, которые в норме игнорируются, а при СФР, наоборот, находятся в зоне постоянного внимания пациента. Для пациентов с соматизацией наиболее типичным признаком является телесная слабость: представление о себе как о слабом, неспособном к физическим нагрузкам, что может приводить пациентов к избеганию физической активности.

Уточнение характера эмоциональных нарушений позволит расширить представление о патогенезе СФР и определить мишени для терапии этого заболевания. Целью настоящего исследования явились изучение эмоциональных нарушений у пациентов с СФР и оценка эффективности применения препарата Адаптол в лечении данной патологии.

Материал и методы исследования

Основную группу составили 40 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, страдающих СФР. Включение пациентов в исследование осуществлялось на основании соответствия их состояния критериям диагноза "соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы" (код МКБ-10: F45.3). В группе преобладали пациенты женского пола (32 человека). Средний возраст пациентов составил $30,9 \pm 8,7$ года. Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета Института мозга человека.

Критериями исключения являлись наличие в анамнезе депрессивных эпизодов, биполярного расстройства, шизофрении и шизотипического расстройства, алкоголизма, органических заболеваний нервной системы, органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронических соматических заболеваний в стадии обострения, злокачественных новообразований любой локализации, беременность и грудное вскармливание.

У всех пациентов проводились неврологическое обследование, обследование сердечно-сосудистой системы, оценка вегетативных нарушений с помощью опросника для выявления признаков вегетативных нарушений А.М. Вейна. Оценка интенсивности цефалгий производилась с помощью цифровой рейтинговой шкалы и индекса влияния головной боли (Headache Impact Test-6, HIT-6).

Психологическое обследование проводилось с использованием госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы тревоги Ч.Д. Спилбергера в обработке Ю.Л. Ханина. В ходе исследования был изучен уровень позитивных личностных проявлений у пациентов. С этой целью была применена шкала субъективного счастья (Subjective Happiness Scale) S. Lyubomirsky, переведенная и адаптированная Е.Н. Осинным, Д.А. Леонтьевым [10]. Количественная оценка импуль-

сивности проводилась с помощью психофизиологического теста TOVA (The Test of Variables of Attention) – теста непрерывной деятельности, представляющего собой вариант GO/NOGO-теста, который позволяет оценить количество пропусков значимых стимулов (ошибки невнимательности) и количество ложных нажатий (ошибки импульсивности) по отношению к нормативным данным.

Для лечения пациентов основной группы был использован Адаптол (2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабиперидин-3,3,0)-октандион-3,7) в виде таблеток по 500 мг в суточной дозе 1500 мг (по 1 таблетке 3 раза в день) в течение 60 сут. Данный препарат относится к «атипичным» небензодиазепиновым транквилизаторам, которые не вызывают значимой миорелаксации, мнестических расстройств и синдрома зависимости. Препарат Адаптол проявляет антагонистическую активность по отношению к адренергической и глутаматергической системам и усиливает функционирование серотонин- и ГАМКергических (ГАМК – γ -аминомасляная кислота) механизмов мозга [11]. Он оказывает умеренное транквилизирующее влияние и практически не вызывает побочных эффектов. В проведенных исследованиях была продемонстрирована эффективность данного препарата в лечении психовегетативных нарушений [12–14].

Другой терапии пациенты основной группы не получали. Первичная оценка эффективности и безопасности проводилась по окончании курса лечения (30-е сутки \pm 3 дня). На данном этапе оценивались клинические изменения и побочные эффекты. Контрольное исследование для анализа эффективности проведенной терапии проводилось через 1 мес после завершения курса лечения (60-е сутки \pm 3 дня). На данном этапе оценивались клинические изменения и побочные эффекты, а также проводились повторные психологические и психофизиологические обследования.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых индивидуумов в возрасте от 18 до 45 лет.

Статистический анализ проводился с применением программного пакета Statistica 6.0 for Windows. Использовались следующие методы статистического анализа: проверка гипотез о различии между групповыми средними арифметическими значениями проводилась с помощью двусторонних t-тестов Стьюдента для независимых либо зависимых выборок; для проверки гипотезы об эффекте лечения по динамике клинических показателей применялся парный критерий Вилкоксона (критерий для парных наблюдений).

Результаты исследования

Все пациенты основной группы предъявляли различные жалобы на состояние здоровья и имели признаки соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы. Наиболее частыми жалобами являлись: липотимии – у

Динамика клинико-психологических показателей (в баллах) у пациентов с СФР в ходе лечения Адаптолом

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения (день 0)	после курса лечения (день 60 \pm 3)	
Вегетативные нарушения	28,5 \pm 8,4*	19,3 \pm 7,1*	7,6 \pm 2,5
Интенсивность головной боли	6,2 \pm 2,4	4,6 \pm 2,9*	–
НПТ-6	60,8 \pm 10,1	41,2 \pm 8,4**	–
Реактивная тревожность	50,4 \pm 7,3*	36,7 \pm 8,1*	21,3 \pm 6,9
Личностная тревожность	46,3 \pm 9,8*	42,9 \pm 7,6	22,5 \pm 5,8
Тревога (HADS)	12,2 \pm 3,1*	9,3 \pm 3,9*	4,4 \pm 2,1
Депрессия (HADS)	4,2 \pm 2,2	3,8 \pm 2,1	3,1 \pm 1,9
Шкала субъективного счастья (суммарный балл)	11,6 \pm 4,8*	17,1 \pm 5,3*	20,4 \pm 5,6

* $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

** $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения.

*** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения.

30 пациентов (75%); головокружение несистемного характера – у 29 пациентов (72,5%); ощущение нехватки воздуха – у 26 пациентов (65,0%). У 33 пациентов (82,5%) отмечались жалобы на боли в области сердца без иррадиации, учащенные сердцебиения, перебои в работе сердца, лабильные показатели артериального давления. Показатели количественной оценки вегетативных нарушений (согласно опроснику А.М. Вейна) в основной группе оказались значительно выше, чем в контрольной ($p < 0,01$) (таблица).

Головные боли отмечались у 27 обследованных (67,5%). По клиническим характеристикам данные цефалгии соответствовали критериям эпизодических головных болей напряжения (ГБН). Учитывая частоту приступов цефалгии, нами были выделены 20 пациентов с частой эпизодической формой ГБН и 7 пациентов с хронической формой ГБН.

Пациенты с СФР характеризовались клинически выраженным уровнем тревоги по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,01$) (см. таблицу). Психологическое обследование выявило повышение уровня тревожности по сравнению с контрольной группой у абсолютного большинства пациентов с СФР. Среднее значение показателя тревоги в основной группе составило 29,9 \pm 5,1 балла, что свидетельствует о тревожном состоянии. Достоверных различий с контрольной группой по показателю депрессии не выявлено. Следует отметить, что у пациентов с СФР регистрировалось значительное повышение показателей как реактивной, так и личностной тревожности по опроснику Спилберга–Ханина ($p < 0,01$).

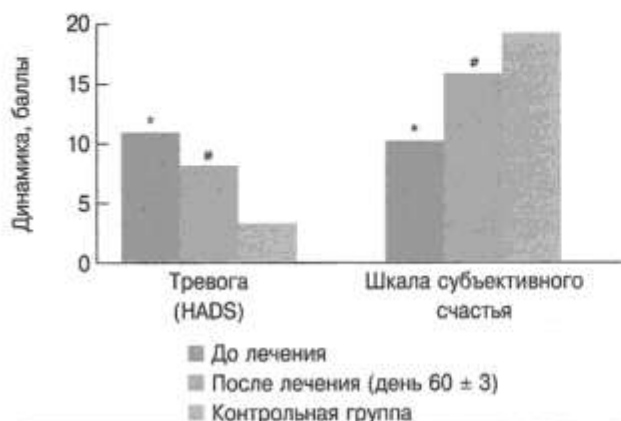


Рис. 1. Динамика клинико-психологических показателей блока "тревога" (по шкале HADS) и шкалы субъективного счастья (сумма баллов) у пациентов с СФР в ходе лечения Адаптолом. * $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы. # $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения.

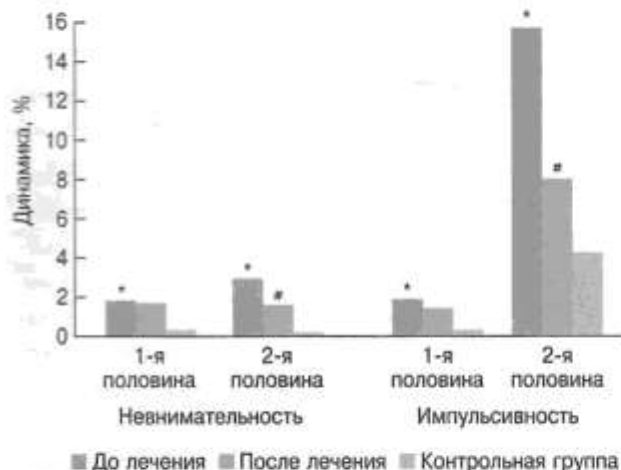


Рис. 2. Показатели теста TOVA у пациентов с СФР до и после проведенного курса лечения препаратом Адаптол и в контрольной группе. * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы. # $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем до лечения.

Средняя сумма баллов по шкале субъективного счастья в основной группе оказалась достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,01$) (см. таблицу, рис. 1).

Психофизиологическое обследование показало, что у пациентов в основной группе имело место достоверное повышение показателя невнимательности ($p < 0,05$). Показатели импульсивности у пациентов с СФР также имели статистически значимое увеличение по сравнению с данными контрольной группы, при этом импульсивность во второй половине теста была более выраженной, т.е. пациенты с СФР делали большее количество ошибок (рис. 2).

При оценке результатов лечения наблюдалось значимое улучшение состояния в виде уменьшения проявлений

вегетативной дисфункции после курса Адаптола у 29 пациентов (72,5%). Следует отметить, что признаки улучшения начинали появляться к середине 1-й недели приема препарата. Положительная динамика не регистрировалась у 11 пациентов (27,5%). Три пациента (7,5%) отметили появление дневной сонливости на фоне лечения. При этом указанные проявления не привели к прерыванию терапии. Других побочных эффектов в основной группе не отмечалось.

При количественной диагностике тяжести вегетативных нарушений на фоне терапии регистрировалось достоверное уменьшение выраженности данных показателей в виде снижения комплексного балла оценки ($p < 0,05$). При оценке цефалгий определялось достоверное снижение средней интенсивности боли и выраженное снижение показателя влияния боли ($p < 0,01$) (см. таблицу). Также при повторном обследовании было выявлено достоверное уменьшение показателей тревоги по шкале HADS ($p < 0,05$) (см. таблицу). Достоверных изменений показателя депрессии не отмечалось. При повторной оценке тревоги с помощью шкалы тревоги Ч.Д. Спилбергера в обработке Ю.Л. Ханина наблюдались значительное снижение реактивной тревожности и тенденция к снижению личностной тревожности. Следует упомянуть, что после лечения отмечалось достоверное повышение среднего суммарного балла по шкале субъективного счастья ($p < 0,01$) (см. таблицу, см. рис. 1).

При повторном психофизиологическом обследовании с помощью теста TOVA было выявлено снижение показателей после проведенного курса лечения, особенно выраженное во 2-й половине теста. Кроме того, отмечалось значительное снижение невнимательности во 2-й половине теста ($p < 0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

Важное место в происхождении психосоматических нарушений традиционно занимает тревога. Результаты проведенного нами исследования показали высокий уровень тревоги у пациентов с СФР, что согласуется с приведенными выше данными литературы. Кроме того, следует отметить выявленный при психофизиологическом исследовании высокий уровень импульсивности в основной группе.

В последние десятилетия новым направлением в психологии стала позитивная психология, предметом изучения которой являются не расстройства и негативные аспекты психики, а позитивные качества личности [15, 16]. В рамках данного направления особое внимание уделяется психологии счастья. М. Аргайл определил "счастье" как состояние переживания удовлетворенности жизнью в целом, а также как частоту и интенсивность положительных эмоций [17]. Позднее было введено понятие "субъективное благополучие" (subjective well-being), которое используется в качестве синонима понятия "счастье" [18–20]. Особое внимание уделяется взаимосвязи счастья и психического здоровья [21–23]. Проведенные нами исследования позво-

лили увидеть, что пациенты с СФР отличаются относительно низким уровнем субъективного счастья [24].

Наличие эмоциональных нарушений у пациентов с СФР позволяет обосновать возможность применения анксиолитических средств для их лечения. Проведенные нами ранее исследования показали нарушения когнитивного контроля эмоций у пациентов с данной патологией [25]. Наличие у них расстройств эмоциональной сферы, прежде всего тревожного спектра, было подтверждено и в настоящем исследовании. Данный факт приводит к необходимости использования небензодиазепиновых анксиолитиков, к которым относится препарат Адаптол. Немаловажно то, что применение Адаптола очень редко сопровождается нежелательными побочными эффектами и осложнениями.

В исследовании было установлено достоверное снижение выраженности вегетативных нарушений на фоне использования Адаптола. Кроме того, было отмечено выраженное снижение показателей, характеризующих тревогу. Следует обратить внимание на быструю положительную динамику клинических показателей. При этом полученный положительный эффект не исчезает к 60-му дню исследования. Данные изменения можно объяснить влиянием Адаптола на нейропластичность. Положительное влияние препарата на нейропластичность было отмечено ранее в работе С.А. Живолупова и соавт.: прием Адаптола статистически значимо повышал концентрацию нейротрофического фактора мозга в сыворотке крови [26]. Не являясь анальгетическим средством, Адаптол оказывает влияние на эмоциональные нарушения, служащие важным патогенетическим звеном возникновения ГБН, что способствует уменьшению интенсивности боли и снижению ее влияния на жизнедеятельность.

Особый интерес представляет положительное влияние препарата на показатели, характеризующие субъективное счастье. На наш взгляд, это происходит за счет уменьшения тревожности под влиянием Адаптола. Известно, что показатели психологического благополучия обратно пропорционально связаны с показателями тревожности [17, 27].

Результаты психофизиологического обследования показали, что после курса лечения отмечаются улучшение внимания и уменьшение импульсивности, при этом существенно не меняются показатели времени реакции. Таким образом, применение Адаптола позволяет уменьшить импульсивность, не ухудшая и сохраняя когнитивные функции.

В целом, результаты проведенного нами исследования позволяют утверждать, что применение Адаптола в лечении СФР характеризуется высокой эффективностью.

Список литературы

- Behm AC, Hüsing P, Löwe B, Toussaint A. Persistence rate of DSM-5 somatic symptom disorder: 4-year follow-up in patients from a psychosomatic outpatient clinic. *Comprehensive Psychiatry* 2021 Oct;110:152265.
- Petersen MW, Schröder A, Jørgensen T, Ørnboel E, Dantoft TM, Eliassen M, Carstensen TW, Falgaard Epløv L, Fink P. Prevalence of

functional somatic syndromes and bodily distress syndrome in the Danish population: the DanFunD study. *Scandinavian Journal of Public Health* 2020 Jul;48(5):567-76.

- Вейн А.М., Колосова О.А., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина; 1991. 624 с.
- Budtz-Lilly A, Schröder A, Rask M, Fink P, Vestergaard M, Rosendal M. Bodily distress syndrome: a new diagnosis for functional disorders in primary care? *BMC Family Practice* 2015 Dec;16:180.
- Лекции по психосоматике. Под ред. Смулевича А.Б. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 352 с.
- Холмогорова А.Б. Интегративная психотерапия расстройств аффективного спектра. М.: Медпрактика-М; 2011. 480 с.
- Ginsburg G, Riddle M, Davies M. Somatic symptoms in children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of American Academic Children and Adolescents Psychiatry* 2006 Oct;45(10):1179-87.
- Campo JV, Di Loreno C, Chiappetta L, Bridge JD, Colborn KJ, Carlton G Jr, Gaffney P, Kocoshis SD, Brent D. Adult outcomes of pediatric recurrent abdominal pain: do they just grow out of it? *Pediatrics* 2001 Jul;108(1):E1.
- Rief W, Barsky AJ. Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2005 Nov;30(10):996-1002.
- Осин Е.Н., Леонтьев Д.А. Краткие русскоязычные шкалы диагностики субъективного благополучия: психометрические характеристики и сравнительный анализ. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены* 2020;1:117-42.
- Громов Л.А., Дудко Е.Т. "Типичные" и "атипичные" транквилизаторы. *Вестник фармакологии и фармации* 2003;10:11-7.
- Мкртчян В.Р. Терапевтические возможности адаптола в лечении вегетативных нарушений у женщин. *Доктор.Ру* 2009;6(50):28-32.
- Семенкова Г.Г., Матвиенко Е.Е. Коррекция психовегетативных нарушений у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2009;5(2):70-4.
- Фролова Н.Л., Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Психовегетативные особенности и возможности терапии больных нейроциркуляторной астенией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112(12):51-4.
- Селигман М.Е.П. Новая позитивная психология: Научный взгляд на счастье и смысл жизни. Пер. с англ. М.: София; 2006. 368 с.
- Личностный потенциал: структура и диагностика. Под ред. Леонтьева Д.А. М.: Смысл; 2011. 680 с.
- Аргайл М. Психология счастья. СПб.: Питер; 2003. 271 с.
- Diener E, Scollon CN, Lucas RE. The evolving concept of subjective wellbeing: the multifaceted nature of happiness. *Advances in Cell Aging and Gerontology* 2004;15:187-220.
- Shimai S, Yamamiya Y, Fukuda S. [Subjective happiness among Japanese adults: an upward tendency associated with age]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 2018;65(9):553-62.
- Леонтьев Д.А. Счастье и субъективное благополучие: к конструированию понятийного поля. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены* 2020;1:14-37.
- Keyes CLM, Waterman MB. Dimensions of well-being and mental health in adulthood. *Well-being. Positive development across the life course*. Hillsdale, London: Erlbaum Associates; 2003.
- Machado L, Cantilino A. A systematic review of the neural correlates of positive emotions. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2017 Apr-Jun;39(2):172-9.
- Gray P, Senabe S, Naicker N, Kgalamono S, Yassi A, Spiegel JM. Workplace-based organizational interventions promoting mental health and happiness among healthcare workers: a realist review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019 Nov;16(22):4396.
- Немкова С.А., Семенов Д.В., Заваденко Н.Н., Возвышаева М.Ю. Влияние применения препарата Рекогнан (цитиколин) на проявления позитивных личностных качеств у пациентов с астеническим синдромом и легкими когнитивными нарушениями

- ниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(1):44-50.
25. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Карповская Е.Б., Василенко В.В., Дидур М.Д., Волов М.Б. Нарушения когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(4):32-7.
26. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Марченко А.А., Пуляткина О.В. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(4):37-41.
27. Трошихина Е.Г., Манукян В.Р. Тревожность и устойчивые эмоциональные состояния в структуре психоземotionalного благополучия. Вестник СПбГУ. Психология и педагогика 2017;7(3):211-23.

Emotional Disturbances and Their Treatment in Patients with Somatoform Disorders

L.S. Chutko, S.Yu. Surushkina, E.A. Yakovenko, T.I. Anisimova, E.B. Karpovskaya, V.S. Vasilenko, and D.V. Cherednichenko

The objectives of the study were to assess emotional disturbances in patients with somatoform disorders (SD) and to evaluate the efficacy of Adaptol in the treatment of this disease. We studied forty patients with SD aged 18 to 45. Autonomic dysfunction in all patients was evaluated using A.M. Wein questionnaire for identification of autonomic dysfunction signs, and headache frequency and intensity were assessed using the HIT-6 digital rating scale. To evaluate the severity of emotional disturbances, the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Spielberger-Khanin State-Trait Anxiety Inventory, and the Subjective Happiness Scale were implemented. Attention and impulse control disorders were quantified using the TOVA (Test of Variables of Attention) psychophysiological test. The drug Adaptol was used for treatment of these patients. The control group consisted of thirty generally healthy individuals aged 18 to 45 years. The results of the conducted psychological study showed that patients with SD demonstrated a significant increase in indicators of anxiety along with lack of significant differences in depression measures, compared to the control group. A psychophysiological study using the TOVA revealed a statistically significant increase in inattention and impulsivity in these patients. The results of the control examination performed after the treatment course suggest that use of Adaptol in the treatment of SD is highly effective (improvement was observed in 72.5% of all patients). The second psychophysiological examination performed after the treatment course revealed a statistically significant decrease in impulsivity, while there was no deterioration in measures of attention and reaction time, which indicated that therapy did not have any negative impact on cognitive functions.

Key words: somatoform disorders, somatoform dysfunction of the autonomic nervous system, emotional disturbances, Adaptol.



Адаптол®

Баланс эмоций

Современный адаптоген
для лечения ВСД* и тревоги
различного генеза^{1, 2}

Балансирует работу основных
медиаторов, отвечающих
за эмоции^{1, 3}



СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, к. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел: +7 499 551-51-10
Факс: +7 499 551-51-10
OlainFarm.RUS@olainfarm.com
ru.olainfarm.com



Адаптол®
МНН: тетраметилтетраазабициклооктадион. **Регистрационный номер:** ЛС-001756. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** анксиолитическое средство (транквилизатор). **Код АТХ:** N06ВХ21. **Показания к применению.** Неврозы и неврозоподобные состояния (раздражительность, эмоциональная неустойчивость, тревога, страх). Улучшение переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов. Кардиалгия различного генеза (не связанная с ишемической болезнью сердца). Никотиновая абстиненция (в составе комплексной терапии для уменьшения влечения к курению табака). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. Беременность и период кормления грудью. Не рекомендуется детям до 18 лет. **Особые указания.** Привыкание, зависимость (психическая и физическая) и синдром отмены к Адаптолу не установлены. **Способ применения и дозы.** Внутрь, независимо от приема пищи, по 500 мг 2-3 раза в день. Максимальная разовая доза составляет 3 г, суточная – 10 г. Длительность курса лечения – от нескольких дней до 2-3 месяцев. В комплексной терапии в качестве средства, снижающего влечение к курению табака, – по 500-1000 мг 3 раза в день в течение 5-6 недель. **Побочное действие:** редко – головокружение, понижение артериального давления, диспептические расстройства, аллергические реакции, бронхоспазм, понижение температуры тела, слабость. **Передозировка.** Токсичность препарата очень низкая. Типичная клиническая картина передозировки отсутствует. Проявления тяжелых отравлений не зарегистрированы. Могут наблюдаться симптомы: слабость, гипотензия, головокружение. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Адаптол® можно сочетать с нейролептиками, транквилизаторами (бензодиазепинами), снотворными средствами, антидепрессантами и психостимуляторами. **Влияние на способность управлять транспортными средствами.** Препарат может вызывать понижение артериального давления и слабость, что может отрицательно повлиять на способность управлять транспортным средством и обслуживать механизмы. Следует соблюдать осторожность. **Срок годности**:** 4 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.
* ВСД – вегетососудистая дистония.

** Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 25.04.2020 на основании ИМП от 25.03.2021.

1. ИМП Адаптол® от 25.03.2021.

2. Фролова Н.Л., Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Психовегетативные особенности и возможности терапии больных нейрциркуляторной астенией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 12. С. 51-54.

3. Громов Л.А., Дудко Е.Т. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы // Вестник фармакологии и фармации. 2003. № 10. С. 11-17.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Реклама

Опыт замены препаратов амантадина при болезни Паркинсона

А.В. Карабанов, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин

Лечение пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона (БП) носит сложный многокомпонентный характер и направлено на коррекцию различных звеньев центрального нейротрансмиттерного дисбаланса. В связи с тем, что должна быть обеспечена непрерывность проводимой терапии, актуальной задачей является адекватная сравнительная оценка свойств существующих аналогов конкретных противопаркинсонических средств с целью проведения при необходимости грамотной замены препарата без ущерба для пациента. Одним из базовых противопаркинсонических препаратов является амантадин – ингибитор NMDA-рецепторов глутамата с разнообразными механизмами действия. Известны 2 формы амантадина – амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат, причем последний характеризуется более благоприятным фармакокинетическим профилем, лучшей переносимостью и более стойким многолетним эффектом. В статье представлены клинические наблюдения пациентов с БП, у которых замена амантадина гидрохлорида на амантадина сульфат (ПК-Мерц) сопровождалась уменьшением выраженности двигательных флуктуаций, а также общим улучшением моторики и физического самочувствия.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, амантадина сульфат, амантадина гидрохлорид, замена препарата.

Лечение болезни Паркинсона (БП) представляет собой сложную задачу современной клинической неврологии. Ведущим терапевтическим подходом является воздействие на центральный нейротрансмиттерный дисбаланс, развивающийся у этой категории пациентов (дисфункция дофаминергической, холинергической, глутаматергической и других систем в базальных ядрах и контролируемых ими моторных путях) [1, 2]. На практике проводимое лечение, особенно при развернутой стадии болезни, предполагает назначение тщательно подобранной комбинации взаимодополняющих противопаркинсонических препаратов из различных фармакологических групп [3].

При многолетнем ведении пациентов с БП важным принципом является непрерывность лечения и своевременная коррекция применяемых терапевтических схем. Соблюдение этого принципа сопряжено с определенными трудностями, связанными с доступностью конкретных препаратов (возможны временные перебои с поступлением препаратов в аптечную сеть), их переносимостью у конкретного пациента и т.д. Врач-невролог должен хорошо ориентироваться в различных аналогах имеющихся на рынке лекарственных средств, включая оценку таких их характеристик, как фармацевтическая эквивалентность,

терапевтический индекс, спектр возможных побочных эффектов. Эти знания имеют ключевое значение для обеспечения в случае необходимости грамотной замены того или иного противопаркинсонического средства без ущерба для пациента.

Одним из современных противопаркинсонических препаратов является амантадин [4]. Основным механизмом действия амантадина состоит в неконкурентном ингибировании глутаматных NMDA-рецепторов (NMDA – N-метил-D-аспартат), в том числе на уровне стриатных эфферентных нейронов, что лежит в основе эффектов амантадина на двигательные симптомы БП, а также определяет патогенетически значимый “антиэксцитотоксический” потенциал препарата [5, 6]. Уникальность амантадина заключается в наличии ряда дополнительных механизмов действия, включая повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах, усиление высвобождения моноаминовых везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина пресинаптическими терминалями, повышение чувствительности дофаминергических рецепторов, мягкое холинолитическое действие [4, 7]. Наиболее ценным свойством амантадина является его способность уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопа-терапии, в первую очередь леводопаиндуцированных дискинезий, что показано как в открытых, так и в плацебоконтролируемых исследованиях [7–12]. По данным проведенного метаанализа, у пациентов с БП амантадин достоверно снижает дискинезии “пика дозы” и общую тяжесть симптомов по III и IV частям шкалы UPDRS (United Parkinson’s Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона) [13]. Предполагается, что длительный прием амантадина может способствовать улучшению выживаемости пациентов с БП [14, 15].

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Алексей Вячеславович Карабанов – канд. мед. наук, врач-невролог научно-консультативного отделения.

Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская – докт. мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. 5-го неврологического отделения.

Сергей Николаевич Иллариошкин – чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе.

Контактная информация: Иллариошкин Сергей Николаевич, snillario@gmail.com

Известны 2 основные формы амантадина – амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) характеризуется более равномерной концентрацией в крови и отсутствием эффекта "пика дозы", поэтому он даже при длительном многолетнем приеме оказывает стабильное, стойкое противопаркинсоническое действие. Фармакокинетические параметры амантадина гидрохлорида не столь благоприятны, он несколько чаще вызывает развитие побочных явлений, а его положительный эффект при БП нередко бывает кратковременным вследствие постепенно развивающейся толерантности [16].

Указанные выше сравнительные особенности различных форм амантадиновых препаратов подтверждаются данными повседневной клинической практики и опытом ведения пациентов с БП. Ниже представлено описание случаев, в которых перевод пациентов с амантадина гидрохлорида на амантадина сульфат сопровождался улучшением двигательных функций и нивелированием побочных эффектов проводимой терапии.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К.Л., 50 лет, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ "Научный центр неврологии" с жалобами на замедленность движений, скованность в конечностях и туловище, легкое дрожание рук, изменения речи, походки, сокращение времени действия противопаркинсонических препаратов.

Анамнез заболевания. Больна с 37-летнего возраста, диагноз БП (смешанная форма) был поставлен в 2009 г., с того же времени получает противопаркинсоническую терапию. На протяжении последних нескольких лет используется комбинированная терапия: леводопа/бенсеразид 200 мг/50 мг по 1/2 таблетки 4 раза в день, ропинирол 12 мг утром, амантадина гидрохлорид (мидантан) 100 мг 3 раза в день, бипериден 2 мг 3 раза в день. На фоне лечения отмечалось стабильное улучшение состояния. Однако в последние 7 мес стало беспокоить сокращение времени действия леводопы (усиление выраженности гипокинезии через 2 ч после приема препарата), увеличилась скованность (особенно в утренние часы), повысилась утомляемость, в связи с чем был поставлен вопрос об уточнении тактики дальнейшего лечения.

Общий и семейный анамнез не отягощен. COVID-19 не болела. Значимой патологии в соматическом статусе не выявлено.

Неврологический статус. Со стороны черепных нервов нарушений нет. Легкая гипомимия. Объем движений и сила мышц сохранены. Умеренно выраженная олигобрадикинезия, наиболее отчетливо выявляющаяся при динамических пробах. Мышечный тонус в конечностях равномерно повышен по пластическому типу. Сухожильные и надкостничные рефлексы средней живости, симметричные; патологических рефлексов нет. Походка шаркающая, в замедленном темпе, шаг укороченный, опорой при ходьбе не пользуется.

Проба Тевенара положительная: при подталкивании делает несколько шагов и самостоятельно восстанавливает равновесие. Каких-либо расстройств поверхностной и глубокой чувствительности нет. Тазовые функции контролирует. Когнитивные функции сохранены, на вопросы отвечает по существу, в рамках заданного.

Была проведена *коррекция схемы лечения*: немного увеличена утренняя доза леводопы (до 3/4 таблетки препарата леводопа/бенсеразид 200 мг/50 мг), вместо амантадина гидрохлорида назначен амантадина сульфат (ПК-Мерц) в сопоставимой дозе – 100 мг 3 раза в день; даны рекомендации по увеличению физической активности (скандинавская ходьба).

Спустя 3 мес при *повторном осмотре* отмечено улучшение состояния: уменьшилась длительность эпизодов "истощения дозы", улучшилось общее самочувствие, пациентка стала лучше переносить физические нагрузки.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М.Н., 61 год. Жалобы на дрожание в руках и ногах, больше слева, скованность в конечностях при движениях, общую замедленность, изменения речи, походки, затруднения в самообслуживании.

Анамнез заболевания. В 2008 г. в возрасте 48 лет впервые стала отмечать дрожание в левой руке, скованность в ней. Наблюдалась у невролога по месту жительства с диагнозом "паркинсонизм", получала курсы неспецифической терапии (сосудистой, нейрометаболической). По мере прогрессирования заболевания симптомы усиливались, в 2011 г. присоединилось дрожание в левой ноге и был установлен диагноз БП (смешанная форма). Назначен прамипексол с удовлетворительным клиническим эффектом. Заболевание продолжало медленно прогрессировать, с 2014 г. стала получать леводопу. В последние годы леводопа/бенсеразид 200 мг/50 мг в дозе 1/2 таблетки 3 раза в день комбинируется с пирибедилом 50 мг 3 раза в день и амантадина гидрохлоридом (мидантан) 100 мг 2 раза в день, при этом несколько месяцев назад стала отмечать сокращение времени действия леводопы. В связи с перебоями в аптечной сети и временным отсутствием мидантана пациентка на короткое время прекратила прием этого препарата, что сопровождалось нарастанием скованности, ухудшением походки и самообслуживания.

Общий и семейный анамнез не отягощен. COVID-19 не болела. В соматическом статусе – без существенной патологии.

Неврологический статус. Со стороны глазодвигательных функций и других черепных нервов нарушений нет. Отчетливая гипомимия, гипофония. Сила и объем движений в конечностях достаточные. Олигобрадикинезия S>D, динамические пробы выполняет в замедленном темпе, с паркинсоническим декрементом. Мышечный тонус повышен по пластическому типу, больше в левых конечностях. Тремор покоя в руках S>D, непостоянный кинетический

тремор в левых руке и ноге. Сухожильные рефлексы живые, симметричные; патологических рефлексов нет. Небольшая неустойчивость в пробе Ромберга. Походка замедленная, ахейрокинез с двух сторон. Проба Тевенара положительная, при этом пациентка способна самостоятельно восстановить равновесие. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности нет. Тазовые функции сохранены. Отчетливых когнитивных нарушений при осмотре не выявляется.

Пациентке было рекомендовано добавить 1 прием леводопы/бенсеразида (100 мг активного препарата) в сутки, а также перейти на прием амантадина сульфата (ПК-Мерц) в дозе 100 мг 3 раза в день.

Спустя 3 мес при осмотре в динамике отмечено отчетливое улучшение состояния: практически полностью нивелировались двигательные флуктуации, уменьшилась мышечная ригидность, пациентке стало легче передвигаться.

Обсуждение

В представленных наблюдениях на фоне многолетнего течения смешанной формы БП лечение заболевания было многокомпонентным: обе пациентки одновременно принимали 3–4 различных противопаркинсонических препарата, что типично для 3-й стадии заболевания по функциональной шкале Хен–Яра. После определенного периода стабилизации имело место нарастание клинических проявлений заболевания, с присоединением характерных моторных флуктуаций (феномен “истощения дозы”), усилением выраженности нарушений мышечного тонуса и подвижности. Не исключено, что наблюдавшееся ухудшение частично могло быть связано с постепенно развивавшейся фармакологической толерантностью, описанной при длительном приеме амантадина гидрохлорида [16]. В связи с недостаточным контролем двигательных симптомов, а также учитывая возникшие сложности с приобретением амантадина гидрохлорида, принимавшегося на протяжении ряда лет, обе пациентки были одномоментно переведены на амантадина сульфат (ПК-Мерц) в сопоставимой дозе. Изменение схемы лечения уже спустя короткое время привело к отчетливому улучшению, которое выразилось в “выравнивании” состояния больных в течение дня (очевидно, обусловленном более благоприятной фармакокинетикой амантадина сульфата по сравнению с амантадина гидрохлоридом), а также в общем улучшении моторики и физического самочувствия. Достигнутое общее улучшение можно связать именно с переходом на амантадина сульфат, поскольку одновременно проведенное у обеих пациенток увеличение дозы леводопы было минимальным (50–100 мг/сут) и могло способствовать лишь компенсации состояния на 2–3 ч в конкретный период дня.

Еще одним важным преимуществом амантадина сульфата является наличие формы для инфузионного введения, что существенно повышает эффективность лечения акинетических кризов и других состояний декомпенсации при БП [16, 17]. Несомненно, результаты инфузионного введения амантадина сульфата более благоприятны в тех случаях,

когда пациент ранее уже имел опыт приема пероральной (таблетированной) формы данного препарата без каких-либо побочных эффектов. Это соображение – возможность дополнительной интенсивной терапии с внутривенным введением амантадина сульфата (ПК-Мерц) – стало одним из факторов, способствовавших принятию решения о замене лекарственной формы амантадина у описанных в настоящей статье пациенток.

Следует отметить хорошую переносимость амантадина сульфата, о чем свидетельствуют как представленные случаи, так и данные многолетних наблюдений большого числа отечественных и зарубежных исследователей. Это позволяет рекомендовать назначение амантадина сульфата у пациентов с БП различного возраста в широкой амбулаторной практике.

Список литературы

1. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 336 с.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner C, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. Nature Reviews. Disease Primers 2017 Mar;3:17013.
3. Gilbert R, Khemani P. Treatment of advanced Parkinson's disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2022 Jan;35(1):12-23.
4. Cersósimo MG, Micheli FE. Antiglutamatergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol. 84: Parkinson's disease and related disorders. Koller C, Melamed E, editors. Part II. Edinburgh: Elsevier; 2007: 127-36.
5. Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartate receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? Clinical Neurology and Neurosurgery 1992;94(Suppl):S4-6.
6. Kornhuber J, Quack G, Danysz W, Jellinger K, Danielczyk W, Gsell W, Riederer P. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. Neuropharmacology 1995 Jul;34(7):713-21.
7. Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Амантадин при болезни Паркинсона: современные возможности долговременной терапии. Медицинский совет 2018;9:34-8.
8. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs 2007;21(8):677-92.
9. Rajput AH, Rajput A, Lang AE, Uitti RJ, Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa-induced dyskinesia. Movement Disorders 1998 Sep;13(5):851.
10. Lugging E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Movement Disorders 2000 Sep;15(5):873-8.
11. Pereira da Silva-Júnior F, Braga-Neto P, Sueli Monte F, Sales de Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Parkinsonism & Related Disorders 2005 Nov;11(7):449-52.
12. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingschuh P, Ott E, Klobner I, Haubenberger D, Auff E, Poewe W. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. Movement Disorders 2010 Jul;25(10):1357-63.
13. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-methyl-D-aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. The Canadian Journal of Neurological Sciences 2012 Jul;39(4):465-72.
14. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, Prasad M, Rajput A, Basran P. Amantadine treatment as an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. Neurology 1996 Jun;46(6):1551-2.

15. Ilzenberg R, Bonuccelli U, Schechtman E, Miniowich A, Strugatsky R, Ceravolo R, Logi C, Rossi C, Klein C, Rabey JM. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2006 Sep;21(9):1375-9.
16. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 381 с.
17. Onofri M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 2005 Apr;64(7):1162-9.

Experience of Switching between Amantadine Forms in Parkinson's Disease

A.V. Karabanov, I.A. Ivanova-Smolenskaya, and S.N. Illarioshkin

Treatment of the advanced stages of Parkinson's disease (PD) has a complex multicomponent nature. It is aimed at correcting various aspects of neurotransmitter imbalance in the central nervous system. Due to the fact that the continuity of ongoing therapy should be maintained, adequate comparative assessment of the properties of existing analogues of specific antiparkinsonian agents is a particularly relevant issue, so that, if necessary, switching to another medication would bring no harm to the patient. Amantadine, an NMDA glutamate receptor antagonist with various mechanisms of action, is one of the basic antiparkinsonian drugs. Two forms of amantadine are known, amantadine hydrochloride and amantadine sulfate, with the latter being characterized by a more favorable pharmacokinetic profile, better tolerance and a more stable long-term effect. In this paper, we provide our observation of PD patients, for whom switching from amantadine hydrochloride to amantadine sulfate (PK-Merz) led to a decrease in motor fluctuations, as well as general improvement in motor functions and physical well-being.

Key words: Parkinson's disease, amantadine sulfate, amantadine hydrochloride, drug switching.

Перспективы в лечении астении врачами первичного звена: обзор результатов исследования ТОНУС

В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов

Лечение основных проявлений астенического синдрома (АС) является актуальной задачей в клинической практике врачей первичного звена. Было спланировано и проведено многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование ТОНУС, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом у пациентов с АС на фоне различных соматических заболеваний, включая перенесенные инфекционные заболевания. В 2 параллельные ветви исследования ТОНУС было отобрано 4076 пациентов с АС. В ТОНУС-1 были включены пациенты без сопутствующей соматической патологии и рандомизированы в 2 группы – основную, в которой к терапии поливитаминами был добавлен Милдронат 500 мг/сут в течение 14 дней, и контрольную, в которой применяли комплекс витаминов в стандартной суточной дозе. В ТОНУС-2 были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, которым в основной группе был назначен Милдронат в дозе 1000 мг/сут в течение 42 дней в дополнение к базовой терапии основного заболевания, а в контрольной – только базовая терапия сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний. В случае выявления связи симптомов астении с перенесенным инфекционным заболеванием пациентам ТОНУС-2 основной и контрольной групп к вышеописанной терапии были добавлены поливитамины. Эффективность терапии оценивалась по шкале оценки астении (MFI-20), таблицам Шульце и шкале общего клинического впечатления (CGI). К окончанию наблюдения во всех группах исследования ТОНУС было отмечено улучшение состояния пациентов по сравнению с 1-м визитом. Однако клинически значимая редукция астенических симптомов, оцененная по шкале MFI-20, была отмечена только в группах пациентов, получавших Милдронат, причем как в ветви ТОНУС-1, так и в ветви ТОНУС-2. В группах контроля достоверное снижение количества баллов по шкале MFI-20 в основном наблюдалось только к 3-му визиту и было почти в 3 раза менее выраженным в сравнении с основными группами. Во всех группах пациентов, получавших Милдронат, было отмечено достоверное улучшение характеристик внимания и работоспособности, определенное по таблицам Шульце, а для пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, перенесших инфекционное заболевание, было дополнительно выявлено достоверное улучшение показателей психической устойчивости ($p < 0,011$) и вработываемости ($p < 0,018$). В исследовании ТОНУС во всех группах пациентов, получавших Милдронат, отмечена значимая положительная динамика и регресс основных проявлений АС в сравнении с группами контроля. При этом была отмечена низкая частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Милдронат, не повлекших прекращения терапии; серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

Ключевые слова: астения, астенический синдром, Милдронат, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, поливитамины.

В настоящее время отмечается высокая распространенность симптомов астенического характера у пациентов врачей первичного звена – терапевтов, неврологов, кардиологов. Основные проявления астенического синдрома (АС) следующие: выраженная слабость, снижение умственной и физической работоспособности, раздражительность, непереносимость яркого света и громких звуков, разнообразные мигрирующие болевые ощущения (головная, мышечная боль), нарушения сна и работы желудочно-кишечного тракта. Данные нарушения часто представляют собой проблему для курации, поскольку

выходят за рамки классических симптомов соматических патологий [1, 2]. Также АС является частым спутником многих хронических сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [3]. Следует принять во внимание продолжающийся период пандемии новой коронавирусной инфекции, которая сопровождается астенией как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции и является значимой частью клинической картины постковидного синдрома [4–6]. Спектр препаратов, назначаемых для лечения АС, довольно широк, однако существуют препараты с многоплановым действием, благоприятным при большинстве астенических проявлений [6, 7]. Одним из наиболее изученных препаратов является Милдронат, улучшающий энергетический потенциал клетки и защищающий ее от опасных продуктов окислительного стресса, обладающий положительными сосудистыми эффектами, в том числе в отношении центральной нервной системы [8, 9]. Таким образом, учитывая высокую распространенность жалоб астенического спектра у пациентов врачей первичного звена и необходимость подбора эффективной терапии, было спланировано и проведено

Вероника Николаевна Шишкова – докт. мед. наук, рук. отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва.

Анатолий Иванович Мартынов – докт. мед. наук, академик РАН, профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Контактная информация: Шишкова Вероника Николаевна, veronika-1306@mail.ru

многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование ТОНУС. Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии мелдонием у пациентов с АС, в том числе на фоне различных соматических заболеваний, включая перенесенные инфекционные заболевания.

Материал и методы

Исследование проводилось с февраля по июнь 2021 г., более 190 врачей первичного звена в 26 городах Российской Федерации приняли в нем активное участие. Всего в исследование было включено 4076 пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения по месту жительства за консультацией к врачу терапевту, или кардиологу, или неврологу с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, нарушение памяти, концентрации внимания и невозможность сосредоточиться, снижение работоспособности, которым был установлен один из вариантов АС (F48.0 "Неврастения", F06.6 "Органическое астеническое расстройство", G93.3 "Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни", Z73.0 "Состояние истощения жизненных сил", R53 "Недомогание и утомляемость"). Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет включительно;
- показавшие результат по визуальной аналоговой шкале астении (Visual Analogue Scale measuring fatigue, VAS-A) более 5 баллов;
- подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- наличие симптомов депрессии на момент обращения (более 7 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS));
- наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости;
- установленные иные психиатрические заболевания;
- терминальные стадии поражения почек и печени;
- ранее установленная гиперчувствительность к мелдонию;
- беременность, период кормления ребенка грудью;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- участие пациента в других клинических исследованиях в тот же период;
- какое-либо состояние, препятствующее применению препарата Милдронат, в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата.

Исходно все пациенты проходили клиническое обследование, включавшее анализ жалоб и анамнеза, оценку общего состояния и наличие вредных привычек, измере-

ние артериального давления, частоты сердечных сокращений, роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ). Пациенты с ССЗ или ЦВЗ получали терапию согласно стандартам оказания медицинской помощи по всем имеющимся заболеваниям. Скрининг на депрессию проводили по шкале HADS, скрининг на астению – по VAS-A. Перед рандомизацией в группы пациентам проводилось дополнительное обследование, включавшее применение:

1) шкалы самооценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory scale, MFI-20) с целью оценки тяжести астенических проявлений;

2) таблиц Шульце для оценки работоспособности и внимания с расчетом эффективности работы (ЭР), степени вработываемости (ВР) и психической устойчивости (ПУ);

3) шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) с целью динамической оценки тяжести состояния и выраженности терапевтического эффекта изучаемого препарата.

Все участники исследования были рандомизированы в 2 ветви исследования ТОНУС: в 1-ю ветвь (ТОНУС-1) включали пациентов без ССЗ или ЦВЗ, которым в основной группе к терапии поливитаминами был добавлен Милдронат в суточной дозе 500 мг, а в группе контроля применялись только поливитаминные комплексы, длительность терапии в обеих группах составила 14 дней. Во 2-ю ветвь (ТОНУС-2) были включены пациенты с сопутствующими ССЗ или ЦВЗ, которым в основной группе к базовой терапии основного заболевания был добавлен Милдронат в суточной дозе 1000 мг, а в группе контроля проводилась только базовая терапия ССЗ или ЦВЗ, длительность терапии в обеих группах составила 42 дня. В случае выявления связи симптомов астении с перенесенным инфекционным заболеванием пациентам ТОНУС-2 основной и контрольной групп к вышеописанной терапии были добавлены поливитамины. Для всех пациентов были проведены 3 визита: 1-й визит – включение в исследование, 2-й визит – на 14-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ (ТОНУС-2) и на 7-й день для пациентов без сопутствующей соматической патологии, 3-й визит – на 42-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ и на 14-й день для пациентов без сопутствующей соматической патологии. На 2-м и 3-м визитах в обеих ветвях исследования всем пациентам было проведено повторное обследование с применением всех методик 1-го визита. Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы SPSS 20.0, R. Переменные представляли в виде Me (Q_{25} ; Q_{75}) (Me – медиана, Q_{25} – 25-й перцентиль, Q_{75} – 75-й перцентиль), доли и частоты – в виде Me (95% ДИ) (ДИ – доверительный интервал). Для оценки достоверности различий использовали критерий Манна-Уитни (для несвязанных групп), критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность, точный

Таблица 1. Клинико-демографические данные в группах ТОНУС-1 с постинфекционной астенией

Параметры	Основная группа: Милдронат 500 мг/сут (n = 630)	Контрольная группа (n = 91)	p
Возраст, годы	41 (33; 52)	36 (29; 48)	0,052*
Масса тела, кг	75 (65; 84)	75 (59; 82)	0,151*
Рост, см	170 (164; 176)	170 (165; 178)	0,378*
ИМТ, кг/м ²	25,6 (22,9; 28,7)	24,4 (21,4; 27,9)	0,007*
Пол, абс. (%)			0,115**
мужской	246 (39,1)	44 (48,4)	
женский	384 (60,9)	47 (51,6)	
Образование, абс. (%)			0,097***
без образования	8 (1,3)	3 (3,3)	
среднее	254 (40,3)	43 (47,3)	
высшее	368 (58,4)	45 (49,4)	
Рабочий стаж, абс. (%)			0,280***
не работает	38 (6,0)	2 (2,2)	
учащийся	27 (4,3)	5 (5,5)	
работает	508 (80,6)	79 (86,8)	
пенсионер	57 (9,1)	5 (5,5)	
Шкала VAS-A, баллы	29 (20; 35)	26 (19; 34)	0,057*
Шкала HADS, баллы			
депрессия	6 (4; 7)	5 (4; 7)	0,567*
тревога	5 (3; 7)	5 (3; 7)	0,729*
Шкала CGI-s, абс. (%)			0,614***
здоров	25 (4,0)	6 (6,6)	
пограничное расстройство	107 (17,0)	20 (22,0)	
легкое расстройство	228 (36,2)	31 (34,0)	
умеренно выраженное расстройство	201 (31,9)	27 (29,7)	
выраженное расстройство	60 (9,5)	6 (6,6)	
тяжелое расстройство	9 (1,4)	1 (1,1)	
очень тяжелое расстройство	0 (0)	0 (0)	

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – критерий Манна–Уитни; ** – критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность; *** – точный критерий Фишера. Обозначения здесь и в табл. 2–4: CGI-s (Clinical Global Impression scale – Severity) – оценка тяжести заболевания по шкале общего клинического впечатления.

критерий Фишера. При оценке 95% ДИ для долей и частот использовали метод Уилсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики пациентов всех групп исследования ТОНУС представлены в табл. 1–4. Для удобства

Таблица 2. Клинико-демографические данные в группах ТОНУС-1 с астенией, не связанной с инфекцией

Параметры	Основная группа: Милдронат 500 мг/сут (n = 836)	Контрольная группа (n = 171)	p
Возраст, годы	44 (34; 50)	39 (30; 47)	<0,057*
Масса тела, кг	75 (65; 84)	70 (63; 82)	0,005*
Рост, см	168 (164; 175)	168 (163; 174)	0,263*
ИМТ, кг/м ²	25,5 (22,9; 28,7)	24,8 (22,3; 27,5)	0,035*
Пол, абс. (%)			0,354**
мужской	293 (35,1)	53 (31,0)	
женский	543 (64,9)	118 (69,6)	
Образование, абс. (%)			0,475***
без образования	21 (2,5)	5 (2,9)	
среднее	378 (45,2)	69 (40,4)	
высшее	437 (52,3)	97 (56,7)	
Рабочий стаж, абс. (%)			<0,001***
не работает	46 (5,5)	13 (7,6)	
учащийся	23 (2,8)	12 (7,0)	
работает	629 (75,2)	134 (78,4)	
пенсионер	138 (16,5)	12 (7,0)	
Шкала VAS-A, баллы	25 (16; 33)	22 (15; 32)	0,056*
Шкала HADS, баллы			
депрессия	6 (4; 7)	5 (3; 7)	0,058*
тревога	6 (4; 7)	5 (3; 7)	0,058*
Шкала CGI-s, абс. (%)			0,052***
здоров	37 (4,4)	18 (10,5)	
пограничное расстройство	147 (17,6)	34 (19,9)	
легкое расстройство	352 (42,2)	80 (46,8)	
умеренно выраженное расстройство	231 (27,6)	33 (19,3)	
выраженное расстройство	65 (7,8)	5 (2,9)	
тяжелое расстройство	2 (0,2)	1 (0,6)	
очень тяжелое расстройство	2 (0,2)	0 (0)	

Таблица 3. Клинико-демографические данные в группах ТОНУС-2 с постинфекционной астенией

Параметры	Основная группа: Милдронат 1000 мг/сут (n = 784)	Контрольная группа (n = 227)	p
Возраст, годы	54 (45; 62)	54 (44; 61)	0,352*
Масса тела, кг	78 (68; 87)	76 (67; 86)	0,206*
Рост, см	170 (165; 176)	168 (164; 176)	0,594*
ИМТ, кг/м ²	26,2 (23,9; 29,4)	26,1 (23,5; 28,7)	0,292*
Пол, абс. (%)			0,861**
мужской	307 (39,2)	91 (40,1)	
женский	477 (60,8)	136 (59,9)	
Образование, абс. (%)			0,940***
без образования	18 (2,3)	4 (1,8)	
среднее	350 (44,6)	103 (45,4)	
высшее	416 (53,1)	120 (52,8)	
Рабочий стаж, абс. (%)			0,909***
не работает	60 (7,7)	17 (7,5)	
учащийся	9 (1,2)	2 (0,9)	
работает	540 (68,8)	164 (72,3)	
пенсионер	175 (22,3)	44 (19,3)	
Шкала VAS-A, баллы	31 (20; 38)	27 (20; 35)	0,061*
Шкала HADS, баллы			
депрессия	6 (4; 7)	6 (4; 7)	0,588*
тревога	5 (3; 7)	5 (3; 7)	0,871*
Шкала CGI-s, абс. (%)			<0,055***
здоров	4 (0,5)	1 (0,4)	
пограничное расстройство	52 (6,6)	35 (15,4)	
легкое расстройство	265 (33,8)	73 (32,2)	
умеренно выраженное расстройство	309 (39,4)	90 (39,7)	
выраженное расстройство	136 (17,4)	28 (12,3)	
тяжелое расстройство	18 (2,3)	0 (0)	
очень тяжелое расстройство	0 (0)	0 (0)	

изучения полученных результатов все пациенты были дополнительно разделены на группы внутри каждой ветви, включавшие такие большие категории АС, как постинфекционная астения и астения, не связанная с инфекцией. Данное деление было обусловлено большим числом пациентов в обеих ветвях исследования ТОНУС, перенесших ин-

Таблица 4. Клинико-демографические данные в группах ТОНУС-2 с астенией, не связанной с инфекцией

Параметры	Основная группа: Милдронат 1000 мг/сут (n = 1222)	Контрольная группа (n = 111)	p
Возраст, годы	57 (49; 64)	57 (51; 64)	0,513*
Масса тела, кг	78 (69; 88)	80 (70; 87)	0,361*
Рост, см	168 (164; 175)	170 (165; 176)	0,326*
ИМТ, кг/м ²	27,0 (24,5; 30,1)	27,4 (24,8; 29,7)	0,553*
Пол, абс. (%)			0,979**
мужской	480 (39,3)	44 (39,6)	
женский	742 (60,7)	67 (60,4)	
Образование, абс. (%)			0,604***
без образования	22 (1,8)	2 (1,8)	
среднее	575 (47,1)	47 (42,3)	
высшее	625 (51,1)	62 (55,9)	
Рабочий стаж, абс. (%)			<0,001***
не работает	107 (8,8)	0 (0)	
учащийся	11 (0,9)	11 (9,9)	
работает	731 (59,8)	66 (59,5)	
пенсионер	373 (30,5)	34 (30,6)	
Шкала VAS-A, баллы	30 (21; 38)	30 (22; 38)	0,649*
Шкала HADS, баллы			
депрессия	6 (4; 7)	6 (5; 7)	0,398*
тревога	5 (4; 7)	5 (4; 7)	0,352*
Шкала CGI-s, абс. (%)			0,055***
здоров	10 (0,8)	0 (0)	
пограничное расстройство	110 (9,0)	18 (16,2)	
легкое расстройство	377 (30,9)	38 (34,2)	
умеренно выраженное расстройство	474 (38,8)	26 (23,4)	
выраженное расстройство	219 (17,9)	22 (19,8)	
тяжелое расстройство	22 (1,8)	5 (4,5)	
очень тяжелое расстройство	10 (0,8)	2 (1,8)	

фекционное заболевание незадолго до обращения к врачу. Следует отметить, что среди инфекционных заболеваний встречались не только случаи установленной новой коронавирусной инфекции, но и такие сезонные заболевания, как грипп, острые респираторные инфекции, пневмонии (не связанные с новой коронавирусной инфекцией).

Таблица 5. Результаты динамического наблюдения в группах ТОНУС-1 с постинфекционной астенией

Параметры	День	Основная группа: Милдронат 500 мг/сут (n = 630)	Контрольная группа (n = 91)	p*
Шкала MFI-20, баллы	0	65 (56; 73)	62 (49; 73)	0,059
	7	47 (40; 56)	56 (44; 63)	<0,001
	14	32 (25; 40)	48 (33; 58)	<0,001
Таблицы Шульте, с ЭР	0	46,8 (38,2; 57,6)	47,4 (38,0; 58,0)	0,961
	14	41,4 (31,0; 51,0)	44,0 (36,2; 54,2)	0,130
ВР	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,0)	0,072
	14	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,127
ПУ	0	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,843
	14	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,487
Δ MFI-20, баллы	7-0	-15 (-24; -8)	-5 (-10; -1)	<0,001
	14-7	-13 (-21; -6)	-4 (-10; -1)	<0,001
	14-0	-30 (-43; -18)	-9 (-19; -4)	<0,001
Δ таблицы Шульте, с ЭР	14-0	-4,5 (-9,8; -1,6)	-2,0 (-6,1; -0,3)	<0,001
	14-0	0 (0; 0,1)	0 (0; 0,1)	0,538
ВР	14-0	0 (0; 0)	0 (-0,1; 0)	0,575

Примечание. Здесь и в табл. 6-8: * – критерий Манна-Уитни.

Как видно из представленных данных, в ТОНУС-1 группы сравнения с постинфекционной астенией были в целом сопоставимы по всем исходным клинико-антропометрическим характеристикам, кроме значения ИМТ, которое, хоть и различалось между группами, но оставалось в пределах значений избыточной массы тела. В группах с астенией, не связанной с инфекцией, были отмечены небольшие различия в значениях массы тела, которые сопровождались и различиями в ИМТ, но также оставались в пределах значений избыточной массы тела. Также в данной группе отмечалось несколько большее число неработающих граждан. В ТОНУС-2 между группами пациентов с постинфекционной астенией не наблюдалось различий в исходных параметрах проведенного обследования. В группах с астенией, не связанной с инфекцией, выявлено различие в числе неработающих лиц на момент обращения к врачам, что, вероятно, могло быть также обусловлено ухудшением самочувствия и снижением работоспособности на фоне АС. Таким образом, исходные характеристики включенных в исследование пациентов, представленные в табл. 1-4, ввиду отсутствия достоверных различий в клинических проявлениях АС (VAS-A, CGI-s, HADS) позволяют проводить дальнейшее динамическое сравнение после проведенного курса терапии.

Таблица 6. Результаты динамического наблюдения в группах ТОНУС-1 с астенией, не связанной с инфекцией

Параметры	День	Основная группа: Милдронат 500 мг/сут (n = 836)	Контрольная группа (n = 171)	p*
Шкала MFI-20, баллы	0	63 (56; 72)	59 (50; 69)	0,144
	7	49 (41; 56)	51 (40; 62)	0,093
	14	35 (26; 44)	46 (30; 59)	<0,001
Таблицы Шульте, с ЭР	0	46,8 (35,4; 63,1)	44,0 (36,0; 57,2)	0,361
	14	40,8 (29,4; 53,8)	41,6 (30,0; 55,0)	0,130
ВР	0	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,072
	14	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,128
ПУ	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,0)	0,844
	14	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,1)	0,487
Δ MFI-20, баллы	7-0	-14 (-22; -7)	-6 (-14; -1)	<0,001
	14-7	-11 (-20; -6)	-3 (-10; 0)	<0,001
	14-0	-27 (-39; -17)	-11 (-22; -3)	<0,001
Δ таблицы Шульте, с ЭР	14-0	-4,4 (-11,3; -1,4)	-1,4 (-4,0; 0,4)	<0,001
	14-0	0 (0; 0,1)	0 (0; 0)	0,229
ВР	14-0	0 (-0,1; 0)	0 (0; 0)	0,192

Динамическая оценка выраженности основных проявлений АС, проведенная по шкале MFI-20 и таблицам Шульте в группах сравнения обеих ветвей исследования ТОНУС, представлена в табл. 5-8. Из полученных данных видно, что за период наблюдения у пациентов ТОНУС-1 в обеих группах с постинфекционной астенией произошло улучшение параметров самочувствия и ЭР (см. табл. 5). Однако в группе пациентов, получавших Милдронат в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней, восстановление проходило более интенсивно, о чем также свидетельствуют динамические характеристики улучшения значений внимания и работоспособности по таблицам Шульте. Так, улучшение показателя ЭР в данной группе оказалось в 2 раза выше и составило 4,5 с в сравнении с группой контроля (p < 0,001). Также динамика улучшения состояния по шкале MFI-20 превышала соответствующие показатели в группе контроля более чем 3 раза начиная со 2-го визита (p < 0,001).

В группах пациентов с астенией, не связанной с инфекцией, ТОНУС-1 (см. табл. 6) также отмечено улучшение состояния по шкале MFI-20, достигшее достоверного различия между группами к концу наблюдения (p < 0,001). Следует подчеркнуть, что в группе пациентов, получавших Милдронат в суточной дозе 500 мг, отмечены более высокие темпы восстановления работоспособности в сравнении с группой контроля. Значение улучшения показателя

Таблица 7. Результаты динамического наблюдения в группах ТОНУС-2 с постинфекционной астенией

Параметры	День	Основная группа: Милдронат 1000 мг/сут (n = 784)	Контрольная группа (n = 227)	p*	
Шкала MFI-20, баллы	0	67 (60; 76)	66 (58; 74)	0,144	
	14	52 (42; 60)	60 (49; 68)	<0,001	
	42	33 (25; 43)	48 (33; 58)	<0,001	
Таблицы Шульте, с ЭР	0	51,6 (39,1; 63,6)	49,0 (37,4; 62,6)	0,340	
	42	45,0 (34,4; 56,0)	47,9 (36,3; 59,0)	0,092	
ВР	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,709	
	42	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,0)	0,001	
ПУ	0	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,132	
	42	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,025	
Δ MFI-20, баллы	14-0	-15 (-23; -6)	-5 (-14; -1)	<0,001	
	42-14	-14 (-25; -6)	-9 (-18; -2)	<0,001	
	42-0	-30 (-43; -18)	-17 (-30; -8)	<0,001	
Δ таблицы Шульте, с	ЭР	42-0	-4,8 (-10,5; -1,6)	-1,4 (-5,3; 0,4)	<0,001
	ВР	42-0	0 (0,0; 0,1)	0 (0; 0)	0,011
ПУ	42-0	0 (-0,1; 0)	0 (0; 0,1)	0,018	

ЭР за 14 дней терапии в группе пациентов, получавших Милдронат, составило 4,4 с, а в группе контроля только 1,4 с ($p < 0,001$). Также и темпы улучшения самочувствия в группе пациентов, получавших Милдронат, по шкале MFI-20 оказались почти в 2,5 раза выше и составили к концу наблюдения -27 (-39; -17) баллов, а в контрольной группе -11 (-11; -3) баллов.

При сравнении динамических характеристик улучшения симптомов АС в двух группах с постинфекционной астенией ТОНУС-2 (см. табл. 7) было установлено, что кроме значимого улучшения, отмеченного по шкале MFI-20, в группе пациентов, получавших Милдронат в дозе 1000 мг/сут в течение 42 дней, скорость выполнения заданий в таблицах Шульте достоверно возросла более чем в 3 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Также было отмечено достоверное динамическое улучшение значений показателей ПУ ($p < 0,011$) и ВР ($p < 0,018$) в группе терапии Милдронатом в сравнении с группой контроля к концу наблюдения. В группах с астенией, не связанной с инфекцией, ТОНУС-2 (см. табл. 8) также было выявлено почти двукратное различие в темпах улучшения самочувствия, оцененного по шкале MFI-20, для группы пациентов, получавших Милдронат в дозе 1000 мг/сут в течение 42 дней, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). В группе пациентов, получавших Милдронат, динамическое улучшение

Таблица 8. Результаты динамического наблюдения в группах ТОНУС-2 с астенией, не связанной с инфекцией

Параметры	День	Основная группа: Милдронат 1000 мг/сут (n = 1222)	Контрольная группа (n = 111)	p*	
Шкала MFI-20, баллы	0	67 (60; 76)	66 (58; 75)	0,173	
	14	51 (42; 58)	57 (43; 63)	<0,001	
	42	34 (27; 42)	44 (37; 60)	<0,001	
Таблицы Шульте, с ЭР	0	52,0 (41,2; 66,8)	52,0 (41,6; 67,0)	0,897	
	42	45,0 (36,0; 57,6)	49,4 (37,4; 68,0)	0,019	
ВР	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,955	
	42	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,341	
ПУ	0	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,998	
	42	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,694	
Δ MFI-20, баллы	14-0	-15 (-25; -7)	-6 (-14; -1)	<0,001	
	42-14	-15 (-22; -7)	-6 (-12; -1)	<0,001	
	42-0	-32 (-44; -21)	-14 (-31; -5)	<0,001	
Δ таблицы Шульте, с	ЭР	42-0	-5,2 (-11,8; -2,0)	-2,0 (-5,7; -0,3)	<0,001
	ВР	42-0	0 (0; 0,1)	0 (0; 0)	0,114
ПУ	42-0	0 (-0,1; 0)	0 (0; 0)	0,415	

показателя ЭР за 42 дня терапии составило 5,2 с, а в группе контроля - 2,0 с ($p < 0,001$), что свидетельствует о хорошей эффективности терапии.

Следует отметить, что к окончанию наблюдения во всех группах исследования ТОНУС было отмечено улучшение состояния пациентов по сравнению с 1-м визитом. Однако клинически значимая редукция астенических симптомов была отмечена только в группах пациентов, получавших Милдронат, причем как в ТОНУС-1, так и в ТОНУС-2. Также необходимо подчеркнуть, что восстановление в основных группах и в группах контроля проходило разными темпами, о чем свидетельствуют достоверные различия между группами в количестве баллов по шкале MFI-20 начиная уже со 2-го визита ($p < 0,001$), которые сохранялись до конца наблюдения. В группах контроля достоверное снижение количества баллов наблюдалось в основном только к 3-му визиту и было почти в 3 раза менее выраженным в сравнении с основными группами. Значимость восстановления работоспособности пациентов неоспорима, особенно в случае развития АС. Так, в исследовании ТОНУС во всех группах пациентов, получавших Милдронат, было получено достоверное улучшение характеристик внимания и работоспособности по таблицам Шульте, а для пациентов с ССЗ или ЦВЗ с постинфекционной астенией было дополнительно выявлено достоверное улучшение показателей

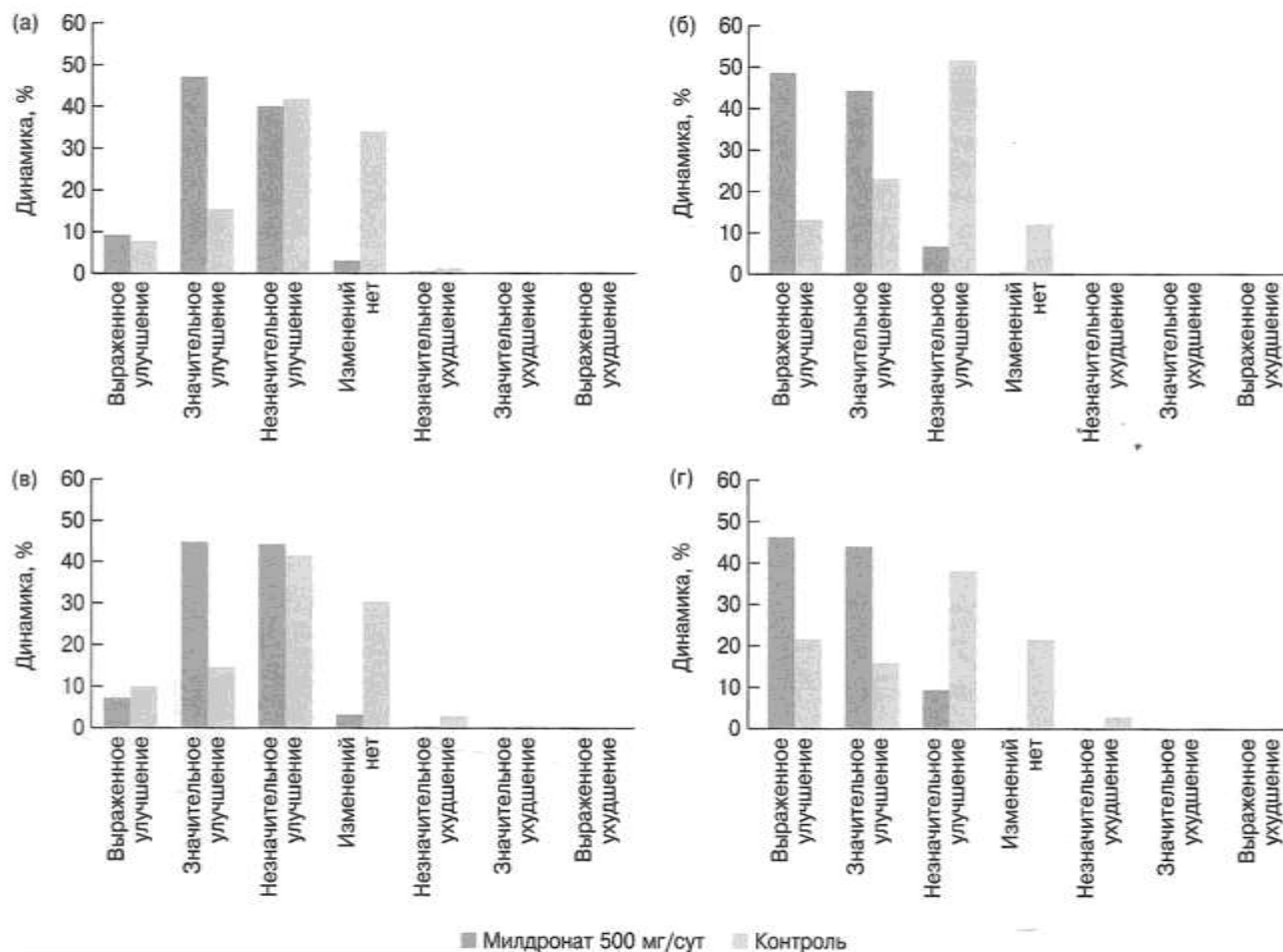


Рис. 1. Динамика показателей по шкале CGI-I в ТОНУС-1: а, б – постинфекционная астения; в, г – астения, не связанная с инфекцией; а, в – на 7-й день; б, г – на 14-й день.

ПУ ($p < 0,011$) и ВР ($p < 0,018$). Это может означать наличие клинически значимых преимуществ терапии Милдронатом для пациентов с уже имеющимися состояниями или заболеваниями, такими как ССЗ и ЦВЗ, ухудшающими нейродинамические показатели работы центральной нервной системы и перенесшими острое инфекционное заболевание (новую коронавирусную инфекцию, любое респираторное заболевание или пневмонию). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у коморбидных пациентов с АС наблюдаются существенные нарушения параметров темпа психических процессов с явлениями как общего замедления, неустойчивости, так и недостаточности концентрации внимания, что является ключевой проблемой нарушения работоспособности и ежедневного нормального функционирования. Такие пациенты не всегда в состоянии выполнить задания, требующие длительных и устойчивых усилий, и в итоге сочетание нарушения внимания, снижения его устойчивости и распределения приводит к выраженному снижению умственной работоспособности. Таким образом, полученные в исследовании ТОНУС результаты демонстрируют достоверное улучшение характеристик работоспособности и внимания на фоне терапии Милдронатом

у данной категории пациентов. Принимая во внимание, что эффективность работы напрямую связана со скоростью и временем точного выполнения задания, степень ВР означает, насколько быстро испытуемый включается в задание, а ПУ демонстрирует, как долго испытуемый может концентрироваться на конкретной задаче, тем более наглядными становятся положительные эффекты терапии Милдронатом, полученные в исследовании ТОНУС. Эти результаты, с одной стороны, представляют собой более масштабное подтверждение полученным ранее данным [10–17], говорящим о высокой эффективности Милдроната у пациентов с астенией, а с другой – свидетельствуют об актуальности применения Милдроната в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции, которая сопровождается длительным АС, значимо ухудшающим качество жизни пациентов. По результатам проведенного итогового тестирования было отмечено достоверное улучшение всех показателей интеллектуальной работоспособности у коморбидных пациентов с АС, перенесших инфекционное заболевание, уже после одного курса препарата Милдронат в суточной дозе 1000 мг, что дает право рекомендовать

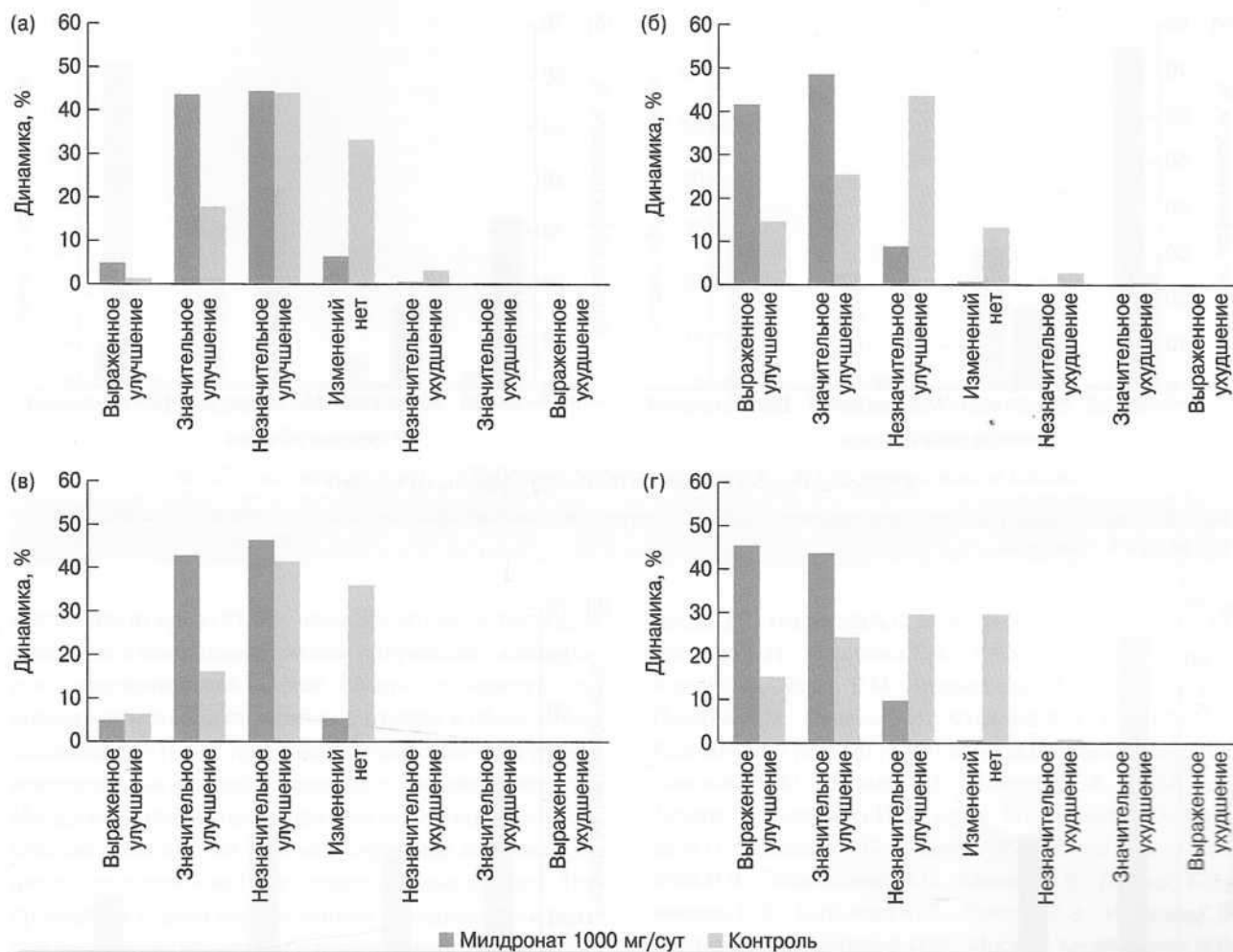


Рис. 2. Динамика показателей по шкале CGI-I в ТОНУС-2: а, б – постинфекционная астения; в, г – астения, не связанная с инфекцией; а, в – на 14-й день; б, г – на 42-й день.

данную терапию для широкого применения в клинической практике.

Анализ динамической оценки улучшения по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale – Improvement, CGI-I) в обеих ветвях исследования ТОНУС представлен на рис. 1 и 2. Как хорошо видно на рис. 1, в группах, получавших Милдронат в дозе 500 мг, в ТОНУС-1 отмечен значимый прирост количества пациентов со “значительным” и “выраженным” улучшением, которое отмечалось уже к 7-му дню терапии, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). К окончанию терапии, через 14 дней, доля пациентов, улучшение состояния которых квалифицировалось как “значительное” и “выраженное”, составила более 90% в группе пациентов, получавших Милдронат, и менее 41% в контрольной группе ($p < 0,001$). Аналогичное распределение долей и показателей успешной терапии Милдрономатом в дозе 1000 мг/сут на протяжении 42 дней было продемонстрировано в группах ТОНУС-2 (см. рис. 2). Следует отметить, что эффективность терапии Милдрономатом, согласно данным шкалы CGI-I, была отмечена для всех категорий пациентов с АС: с постинфекционной

астенией и с астенией, не связанной с инфекцией, как у пациентов с ССЗ или ЦВЗ, так и без таковых.

Оценка индекса эффективности проводимого лечения, определяемая по субшкале CGI-e (Efficacy index), для всех групп исследования ТОНУС показана на рис. 3–6. В ТОНУС-1 в группах Милдроната доля пациентов с индексом эффективности терапии, обозначенным как “явное улучшение и отсутствие побочных эффектов”, к 14-му дню терапии составила 75,2% в группе с постинфекционной астенией и 63,3% в группе с астенией, не связанной с инфекцией, что достоверно выше таковых долей в группах контроля ($p < 0,05$). В ТОНУС-2 на момент окончания исследования у большинства пациентов (67,9 и 69,5%) из групп, получавших Милдронат в дозе 1000 мг/сут, был максимальный индекс эффективности в сравнении с группами контроля (28,6 и 29,7%) для постинфекционной астении и астении, не связанной с инфекцией, соответственно, все изменения носили достоверный характер. При этом необходимо отметить, что в обеих ветвях исследования ТОНУС в группах контроля к окончанию наблюдения были пациенты, у которых не было выявлено улучшения, их доля

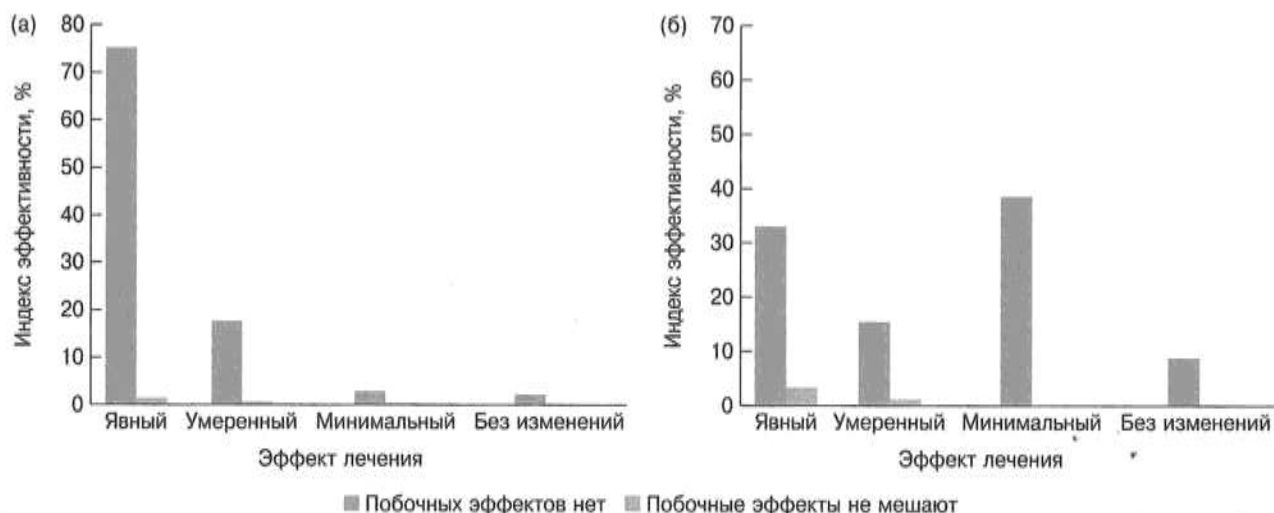


Рис. 3. Индекс эффективности проводимого лечения в группах с постинфекционной астенией в ТОНУС-1: а – Милдронат 500 мг/сут; б – контроль.

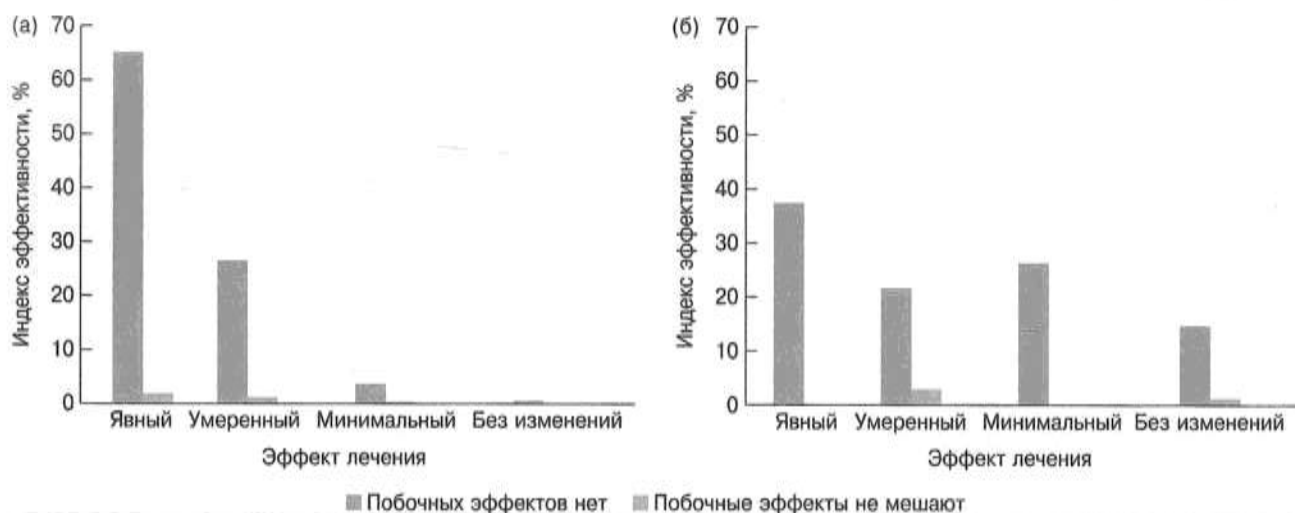


Рис. 4. Индекс эффективности проводимого лечения в группах с астенией, не связанной с инфекцией, в ТОНУС-1: а – Милдронат 500 мг/сут; б – контроль.

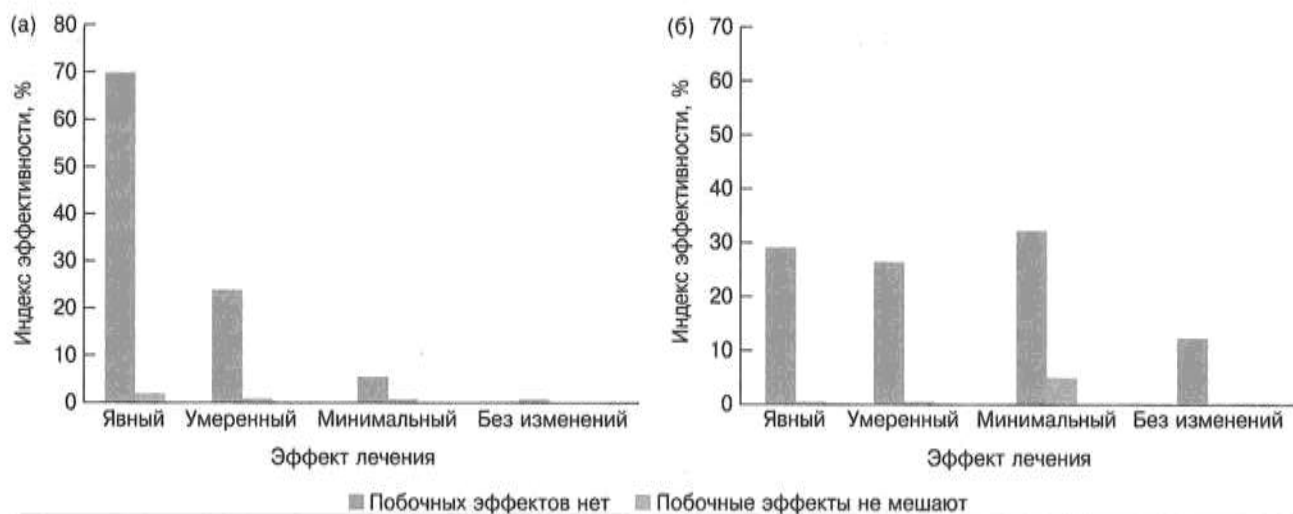


Рис. 5. Индекс эффективности проводимого лечения в группах с постинфекционной астенией в ТОНУС-2: а – Милдронат 1000 мг/сут; б – контроль.

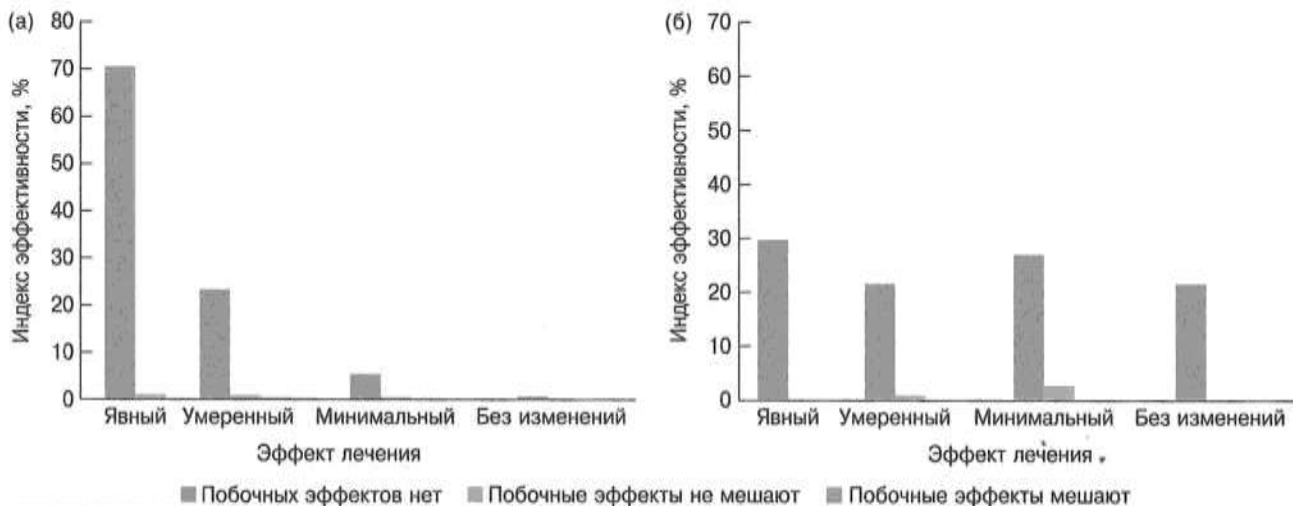


Рис. 6. Индекс эффективности проводимого лечения в группах с астенией, не связанной с инфекцией, в ТОНУС-2: а – Милдронат 1000 мг/сут; б – контроль.

составляла от 8,8 до 21,6%. Также значительной была доля пациентов в контрольных группах, получивших "минимальный" терапевтический эффект. Следует подчеркнуть, что оценка переносимости терапии в группах в обеих ветвях исследования ТОНУС продемонстрировала низкую частоту нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Милдронат в обеих дозах и при всех схемах приема, не повлекших прекращения терапии. Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было. При проведении оценки переносимости и безопасности терапии препаратом Милдронат в исследовании ТОНУС можно отметить сопоставимость результатов с полученными ранее в других работах [11, 14, 15, 17].

Заключение

Представленные результаты исследования ТОНУС позволяют рекомендовать применение препарата Милдронат для лечения АС у широкого круга пациентов, в том числе с ССЗ или ЦВЗ, а также после перенесенной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности врачам-участникам в регионах России, без которых невозможно было бы проведение исследования: Брянск: Курилов Н.А., Садовникова И.М., Лешкова А.А., Пурыгина М.А., Гудкова Т.А., Ефремова К.С., Меркушева М.В., Плетнева М.А., Пиневич Е.В.; Волгоград: Соколова В.Ю., Чумаков В.Н., Мусаева Салига, Астрелина С.А., Давыдова Я.В., Лукичева Я.Ю., Непокрытова О.А., Ситникова А.В.; Вологда: Лялина И.Л., Падерина Т.В., Бойко И.Н., Проворова Е.В., Михайловская В.В.; Воронеж: Жучков Н.А., Полежаев Д.В., Смирнова Г.Н., Крышка А.А., Сафарян О.А., Ким О.Л., Филатова О.С., Аичкина Ю.Г., Мануковская Д.А., Натарова Э.Б., Ануфриева Я.Ф., Жидкова Н.Э.; Екатеринбург: Мартемьянова Е.Г., Гребнева И.Ю., Иванова В.Н., Капралов А.И., Кострова А.И.; Иркутск: Крючкова С.В., Анд-

реева О.К., Глазунова А.Г., Белькова К.Е., Иванова М.В., Вошинская К.И., Коломеец З.Ю.; Кемерово: Тамиллина О.А.; Краснодар: Гошко Е.М., Несмеянова В.С., Чуйкова Е.Е., Перкова Е.М., Пивень О.Н., Агренина К.В., Саркисян У.У.; Красноярск: Гуреев Ф.А., Катанова И.В., Майнагашева Т.А., Самохина Н.Ю., Абрамов К.Б., Михалева Е.А., Хамыт Кызы Айпери, Крайсветная И.В.; Курск: Братчикова О.О., Жукова И.Н., Шашкова Е.С., Саакян А.Р., Зубкова Е.С., Хардинова И.В., Перепеленко А.С., Юнеева Е.В.; Липецк: Коломыцева С.В., Копылова Ю.Е., Телегей Е.В., Иванова К.В., Кустова Ю.А., Бородин О.Н.; Москва: Карабинская Н.В., Феоктистова М.В., Пак В.В., Матюшевская К.С., Назимов А.В., Шокирова Н.Ю., Сороченко Т.Ф., Печенкина А.В., Мандрыкина М.Ы., Лагуткина Н.А., Старосветская О.А.; Новороссийск: Беспалов Е.И., Журавлев А.М., Иванов Е.В., Веригина М.И., Бухарина А.Л., Курдюмова С.Н., Шемякина А.В.; Новосибирск: Цветкова О.В., Сафонова К.И., Буренкова О.В., Чумакова Н.А., Фокина О.В., Осокина Н.В., Силантьева Н.В., Панфилова О.В., Ламбуцкая В.В., Антонова Е.В., Жаботинская О.А., Колбасенко О.А., Кузнецова Е.А.; Омск: Михайлов А.Г., Петрова М.Ж., Ушакова М.В., Ельцова Е.П., Петренко М.В., Волчаннина О.В.; Пенза: Муравьева Ю.С., Филатов Д.О., Костина А.С., Ильченко А.М., Малаева С.Е., Шевченко Е.А., Медведева Т.С.; Ростов-на-Дону: Моренко А.А., Цхьян А.Х., Сумишевская Е.Э., Имамудинова Н.И., Васищева А.А., Мазрухо М.К., Гаршина Д.М., Мелик-Степанова К.Э., Куричева В.А.; Рязань: Сизова Н.Н., Алимova О.А.; Санкт-Петербург: Новикова Е.Н., Саввина Е.А., Каинбекова И.Г., Волкова М.Г., Соколова Ю.С., Руссу Е.И., Рыбаков А.В., Осинская З.Р., Джанашия В.Н., Сози Ю.Н., Мальцев И.А., Синченко О.Г., Челак В.Н., Рапапова М.Н., Шикинова Р.Ю., Светличная М.А., Рожкова С.В., Пагаева Д.Л., Харебова Н.Т., Караева М.Г., Сизова Э.И., Нечволод Е.В., Гаглоева Т.Д., Сабанова К.Б., Гарифуллин Т.Ю., Тагиева М.А.; Саратов: Новокрещенова Н.В., Крахмале-

ва Н.В., Семенова Е.В., Герасимова Н.С., Мосалева О.А., Воронова И.А., Скоробаева Е.С., Францева О.А., Моисеева А.В.; Симферополь: Малинин В.В., Дрозденко О.В., Немченко И.Г., Хижазы И.А.; Ставрополь: Серков Н.С., Большат Г.К., Колмыкова М.А., Пензова В.В., Наумова И.Г., Козодерова Е.В., Неборская М.А., Соболева В.В.; Тверь: Иванова Н.Н., Угарова Е.А., Бочкарева О.С., Ниязова А.А., Чумак Е.Ю.; Тула: Атяшев А.А., Барабанова Т.Ю., Круковская Е.В.; Уфа: Шарафутдинова Л.Р., Васильев Э.Г.; Ярославль: Лобачева Т.В., Акимова Е.Н., Стусь Н.Н., Левченко Е.В., Савинова Е.А.

Список литературы

1. Смуглевич А.Б. Астения в общесоматической и психиатрической сети. Психические расстройства в общей медицине 2010;1:3-7.
2. Порошина Е.Г., Немировский В.С. Астения, неврастения, синдром хронической усталости: сходство и различия. Учебно-методическое пособие. Под ред. Симаненкова В.И. СПб.: AST345; 2012. 42 с.
3. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив 2014;86(8):113-8.
4. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Современная терапия психических расстройств 2021;3:2-23.
5. 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.
6. Шишкова В.Н. Весенний сезон острых респираторных инфекций: что это означает для коморбидного пациента и как к нему подготовиться. Лечебное дело 2019;4:122-8.
7. 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.
8. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, Zinovjevs K, Kalvinsh I, Liepinsh E, Liepinsh E, Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry 2009 Dec;24(6):1269-75.
9. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vliskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacological Research 2016 Nov;113(Pt B):771-80.
10. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию. Consilium Medicum 2016;18(12):73-9.
11. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Е., Перелеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Терапевтический архив 1999;71(8):10-20.
12. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Т.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал 2010;15(2):45-51.
13. Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. Seminars in Cardiovascular Medicine 2010;16(3):1-8.
14. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач 2018;29(6):39-44.
15. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. Consilium Medicum 2019;21(2):43-7.
16. 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 мeldonием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(1):25-30.
17. Шишкова В.Н., Малюкова Н.Г., Токарева Р.Б., Саятина Е.В., Капустина Л.А., Осьченко М.Е. Оценка эффективности милдроната у пожилых пациентов, перенесших ишемический инсульт. Нервные болезни 2020;2:36-41.

Perspectives for Asthenia Treatment by Primary Care Physicians: a Review of Data from the TONUS Clinical Trial

V.N. Shishkova and A.I. Martynov

Treatment of the main symptoms of chronic fatigue syndrome (CFS) presents a challenging task in primary care clinical practice. TONUS, a multicenter randomized controlled clinical trial, was designed and conducted. Its aim was to evaluate the efficacy and safety of Mildronate therapy in patients with CFS occurring in various somatic diseases, including post-infectious CFS. 4076 patients with CFS were selected for two parallel subgroups of the TONUS trial. TONUS-1 included patients without any somatic comorbidities who were then randomly assigned to two groups – the main group, in which Mildronate 500 mg daily was added to multivitamin therapy for 14 days, and the control group, where only multivitamin therapy was used in a defined daily dose. TONUS-2 included patients with cardiovascular or cerebrovascular diseases who were treated with Mildronate 1000 mg daily for 42 days in addition to the basic therapy for the underlying medical condition in the main group, and only basic therapy for cardiovascular or cerebrovascular diseases in the control group. If a connection between symptoms of asthenia and previous infectious disease had been established, multivitamins were added to the above-mentioned therapy for TONUS-2 patients of the main and control groups. The efficacy of therapy was evaluated using Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Schulte tables, and the Clinical Global Impression (CGI) scale. At the end of the observation period, an improvement in the patients' condition relative to the baseline visit was detected in all groups of the TONUS study. However, a clinically significant reduction in asthenic symptoms measured with the MFI-20 scale was observed only in groups treated with Mildronate, both in the TONUS-1 and in the TONUS-2 subgroups. In the control groups, a significant decrease in the MFI-20 score was mainly observed only at the third visit, and was almost three times lower than in the main groups. In patients treated with Mildronate, we observed a significant improvement in attention and performance evaluated with the Schulte tables, and for patients with cardiovascular or cerebrovascular diseases with a history of an infectious disease, a significant improvement in mental stability ($p < 0.011$) and workability ($p < 0.018$) was also noted. In the TONUS trial, in all patient groups treated with Mildronate, a significant positive dynamic and regression of the main manifestations of CFS were observed in comparison with the control groups. At the same time, low incidence of adverse events associated with Mildronate therapy was noted, which did not result in therapy discontinuation. No serious adverse effects were observed in any of the groups.

Key words: asthenia, chronic fatigue syndrome, Mildronate, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, multivitamins.

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-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014. **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ®. **МНН:** мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат — 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные 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. Логина И.П., Калвиныч И.Я. Милдронат® в неврологии. Рига, 2012. 56 с. 2. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Медицинские новости 2008; 1: 26-30. 3. Дзерве В.Я., Калвиныч И.Я. Милдронат® в кардиологии. Обзор исследований. Рига, 2013. 76 с. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®.

Реклама ©Grindex, 2022



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Терапия сосудистых коморбидных пациентов с хронической ишемией мозга в эпоху коронавирусной пандемии

И.П. Амелина, Э.Ю. Соловьева

Развитие хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) опосредовано церебральной микроангиопатией, основными патогенетическими звеньями формирования которой служат ремоделирование артерий, повышение артериальной жесткости, эндотелиальная дисфункция, нарушение цереброваскулярной реактивности и воспаление, что в итоге приводит к поражению белого вещества головного мозга с развитием когнитивных нарушений. Отмечено, что COVID-19, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2, может оказывать выраженное негативное влияние на течение ХИГМ в силу наличия смежных патогенетических механизмов. Наряду с этим коморбидные состояния у пациентов, особенно у лиц старшего возраста, отягощают развитие этого инфекционного заболевания и служат предиктором его неблагоприятного исхода. Поэтому в эпоху коронавирусной пандемии дифференцированный подход к терапии этой категории больных должен базироваться на правиле использования лекарственных средств, обладающих плейотропными эффектами и доказанной эффективностью. С учетом этого, одним из препаратов выбора у таких пациентов может быть нафтидрофурил (Дузофарм), механизмы действия и потенциал которого обсуждаются в статье.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, церебральная микроангиопатия, COVID-19, нафтидрофурил.

Несмотря на значительные достижения в области ангионеврологии и активное внедрение в клиническую практику современных методов диагностики и лечения нарушений мозгового кровообращения, цереброваскулярные заболевания по-прежнему являются основной причиной смертности и стойкой инвалидизации в мире: в России на их долю приходится более 55% от общего числа смертей от всех причин [1].

Эпидемиологическую ситуацию по цереброваскулярной патологии характеризуют повсеместная распространенность и прогнозируемое увеличение частоты цереброваскулярных заболеваний, что связано с постарением населения. Пожилой возраст – самый сильный и независимый фактор риска церебральной ишемии, следствием которой является ухудшение высших мозговых функций [2]. Прогрессирующее уменьшение адаптационных возможностей организма, изменение его реактивности создают условия для развития патологии [3]. Именно поэтому одной из важнейших задач современной медицины является своевременная диагностика начальных стадий когнитивной недостаточности, а также профилактика и лечение сопутствующих соматических заболеваний, приводящих к

прогрессированию цереброваскулярных нарушений у данной категории больных.

В структуре цереброваскулярной патологии ишемическое поражение мозга занимает доминирующее положение и представлено двумя основными синдромами: инфарктом мозга, связанным с патологией крупных экстра- и интракраниальных артерий или кардиогенными эмболиями, и церебральной микроангиопатией (поражение пенетрирующих артерий мелкого и среднего калибра).

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологии, выделенный в раздел I67.8 "Другие цереброваскулярные болезни" Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и совпадающий с ранее использовавшимся термином "дисциркуляторная энцефалопатия". Реальные показатели распространенности и заболеваемости ХИГМ остаются неизвестными. Гипердиагностика ХИГМ в нашей стране в связи с "облегченным" подходом к определению этого состояния и, в частности, отсутствие нейропсихологического обследования приводят к тому, что диагноз ХИГМ ставится практически всем пожилым пациентам. Неудивительно, что общее число больных с ХИГМ или аналогичными диагнозами достигает 7 млн. По данным западных авторов, умеренные и выраженные когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, которые могут отчасти служить эквивалентом ХИГМ, выявляются у 16,5% лиц старше 60 лет [4]. По данным аутопсии, те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживаются у 15–90% пожилых лиц (в среднем примерно у 40%), что может со-

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

Инна Павловна Амелина – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Элла Юрьевна Соловьева – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой.

Контактная информация: Амелина Инна Павловна, inna.filatova03@mail.ru

ответствовать максимальной распространенности ХИГМ в этой возрастной группе [5].

Проблему правильной диагностики осложняет и отсутствие четких критериев постановки данного диагноза, который в зарубежной клинической практике не используется. В современной зарубежной литературе большинством исследователей клинические и радиологические признаки, приписываемые отечественными учеными хронической недостаточности мозгового кровообращения, обычно обозначаются термином "сосудистые когнитивные нарушения", которые чаще всего развиваются на фоне патологии мелких церебральных артерий (церебральной микроангиопатии, или болезни малых сосудов) [6, 7]. Подтверждением сосудистого генеза когнитивных расстройств служат выявляемые при магнитно-резонансной томографии "немые" инфаркты (обычно лакунарные), разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз) перивентрикулярно и субкортикально, микрокровоизлияния [8].

Клинические проявления болезни малых сосудов определяются выраженностью патологического процесса и могут включать помимо снижения когнитивных функций (дисрегуляторные и нейродинамические нарушения) эмоциональные, постральные и тазовые расстройства [9]. Диагноз хронической недостаточности мозгового кровообращения, связанный с развитием церебральной микроангиопатии, правильно основывать на сочетании клинических проявлений с нейровизуализационными признаками (гиперинтенсивность белого вещества, множественные лакунарные инфаркты при магнитно-резонансной томографии, расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина, микрокровоизлияния и корковый поверхностный сидероз), т.е. с морфологическими изменениями, формирующими патологию вещества головного мозга – энцефалопатию. С этой точки зрения ранее активно используемый термин "дисциркуляторная энцефалопатия" сохраняет свою актуальность и, к удовлетворению отечественных неврологов, включен в МКБ-11 в раздел 8B26 как "гипоксически-ишемическая энцефалопатия".

Церебральная микроангиопатия протекает менее драматично, чем острое нарушение мозгового кровообращения при поражении крупных сосудов, но также часто приводит к выраженному нарушению качества жизни популяции людей старшего возраста. Структурное повреждение головного мозга, связанное с болезнью сосудов мелкого калибра, – основной фактор развития когнитивных нарушений (примерно 40% случаев деменции в мире и 1/5 инсультов, которые случаются в течение 1 года во всем мире) [10]. Поражение малых сосудов – самая распространенная причина "немых" инсультов, заболеваемость которыми в популяционных исследованиях составляет приблизительно 2–3% в год у пожилых людей [11].

COVID-19, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2, оказывает выраженное негативное влияние на состояние

сердечно-сосудистой системы в целом. Наряду с этим коморбидные состояния у пациентов, особенно у лиц старшего возраста, отягощают развитие этого инфекционного заболевания и служат предиктором его неблагоприятного исхода.

Основные патогенетические концепции ХИГМ

Поражение малых сосудов головного мозга относится к числу ведущих причин хронической цереброваскулярной патологии. В значительной степени это обусловлено тем, что основная масса белого вещества и подкорковых ядер получает кровоснабжение из артерий малого калибра, которые являются артериями конечного типа и практически не имеют анастомозов друг с другом [12]. Эти артерии исключительно уязвимы при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), их сочетании. Стойкое повышение системного артериального давления, высокое пульсовое давление, обусловленное отхождением артерий малого калибра непосредственно от крупных артериальных стволов основания мозга (отсутствие демпфирующего механизма, способного сгладить амплитуду пульсовой волны), приводят к изменению структуры и физических свойств сосудистой стенки [13]. Она адаптивно утолщается, дезинтегрируется, в результате чего кровоток в церебральных артериолах приобретает пульсирующий характер. Короткие, прямые, пенетрирующие малые сосуды начинают испытывать повышенную гемодинамическую нагрузку, вследствие чего возникает ослабление контактов между эндотелиальными клетками. Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера сопровождается экстравазацией компонентов плазмы непосредственно в артериальную стенку с нарушением ее нормальной архитектуры, повреждением гладкомышечных клеток, отложением фибрина, а также развитием периваскулярного отека прилегающей области мозга (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества) и формированием асептического воспаления [14]. В результате происходит активация тромбоцитов и формируются микротромбы. На поздних стадиях это приводит к сужению, окклюзии сосудов и, как следствие, к резкому снижению кровотока [15]. Ситуация осложняется тем, что малые церебральные артерии выполняют функции резистивного сосудистого русла, играя исключительно важную роль в реализации ауторегуляции мозгового кровообращения. В итоге снижается или даже извращается чувствительность гладкой мускулатуры сосуда к эндогенным сосудорасширяющим стимулам, что обуславливает нарушение перераспределения крови в полости черепа и нестабильность поступления крови к нуждающимся в ней областям мозга [16]. Так формируются церебральные лакунарные инфаркты, развитию которых способствует отсутствие коллатералей у измененных паренхиматозных артериол.

Патология малых сосудов чрезвычайно гетерогенна. Причинами развития болезни могут быть АГ, артериосклероз, амилоидная ангиопатия, наследственные или генетические нарушения, коллагеноз вен [17]. При этом гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, инсулинорезистентность и их сочетание способны активировать процесс системного воспаления, нарушение синтеза оксида азота (NO), образование избыточного количества свободных радикалов (окислительный стресс), что приводит к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии в виде развития *эндотелиальной дисфункции* (ЭД) у больных ХИГМ.

Эндотелиальная дисфункция считается важнейшим фактором активации асептического воспаления [18]. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ [19]. Эндотелиальные клетки активно вовлечены в регуляцию мозгового кровотока: в ответ на гуморальные, нейрональные и метаболические стимулы они продуцируют и выделяют ряд вазодилаторов (NO, простагландин, брадикинин) и вазоконстрикторов (эндотелин, ангиотензин II), регулирующих тонус сосудов, что изменяет мозговую гемодинамику [20, 21]. Следовательно, все вещества, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе, можно условно разделить на 2 группы – тромбогенные и атромбогенные [22]. Доказано, что одним из основных звеньев процессов гемостатической активации, сопровождающих течение острых нарушений мозгового кровообращения, является уменьшение атромбогенных свойств эндотелия сосудов [23, 24].

Основными функциями эндотелия, как известно, являются барьерная, секреторная, гемостатическая, вазотоническая, антиатерогенная, антитромботическая, а также участие в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Нарушение любой из указанных функций способно приводить к развитию ряда системных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых – дилатационной кардиомиопатии, острого венозного тромбоза, хронических заболеваний вен, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, СД, атеросклероза [25–30].

Согласно современным представлениям, атеросклероз – это многофакторное заболевание с активным вовлечением как врожденных, так и адаптивных звеньев иммунитета, которое начинается в раннем детстве и постепенно прогрессирует в течение всей жизни [31]. Морфологическим субстратом атеросклероза являются утолщение комплекса интима–медиа и возникновение атероматозных бляшек вследствие гиперплазии гладкомышечных клеток артериальной выстилки. Воспалительные процессы в сосудистой стенке играют центральную роль в патогенезе атеросклероза как на ранних, так и на поздних его стадиях. Атеросклероз – это системное многоочаговое заболева-

ние, приводящее к различным клиническим проявлениям, причем определенные патоморфологические различия в патологии сосудов наблюдаются в зависимости от их калибра – крупные (проксимальные) или малые (дистальные) артерии. Острый атеросклеротический процесс, связанный с нестабильностью бляшек, затрагивает преимущественно крупные сосуды с формированием значимой зоны церебральной ишемии.

Атеросклероз мелких сосудов головного мозга в сочетании с гипертонической болезнью прогрессирует с возрастом и является одним из наиболее распространенных патологических изменений, приводящих к развитию лакунарного инфаркта [32]. Этот патологический процесс, особенно в артериолах диаметром менее 50 мкм, характеризуется потерей гладкомышечных клеток, дегенерацией внутренней эластической пластинки, пролиферацией фибробластов, отложением фиброглияинового материала и коллагена, утолщением стенки с дальнейшим образованием микроатером [17]. При этих изменениях малые артерии становятся удлинненными, извилистыми и негибкими. Кроме того, повреждение сосудистой стенки вызывает расширение ее наружных частей из-за фиброза, т.е. формируются микроаневризмы, приводящие к стенозу дистальных артерий [33]. В итоге нарушение ауторегуляции вовлеченных мелких сосудов приводит к снижению церебрального кровотока и хронической гипоперфузии головного мозга [32].

Известно, что фундаментальный признак дисфункции эндотелия – это нарушение биодоступности NO и, соответственно, ослабление сосудорасширяющей реакции на эндотелиальные раздражители. В микрососудах регуляция кровотока в основном осуществляется не эндотелийзависимыми вазодилаторами, но эндотелийзависимая вазодилатация доминирует в случае повышенной потребности в кислороде [34].

При *окислительном стрессе* происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода (прежде всего супероксида (O_2^-) [35], а также гидроксильного радикала (HO^*), липидных радикалов, перекиси водорода (H_2O_2), пероксинитрита ($ONOO^-$), гипохлорной кислоты ($HOCl$)), которые подавляют эндогенные механизмы антиоксидантной защиты, что способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции [21]. В случае выраженного окислительного стресса даже при нормальном синтезе NO происходит его быстрая инактивация. Вместе с тем сам поврежденный эндотелий продуцирует активные формы кислорода и способствует активации лейкоцитов и тромбоцитов. Образующиеся активированные тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы высвобождают NO, который взаимодействует с супероксидным анион-радикалом, модулируя таким образом воспалительный процесс в сосудистой стенке.

В физиологических условиях свободнорадикальное окисление необходимо для нормального функционирова-

ния организма. Однако в случае патологического усиления окислительного стресса повреждаются клетки и разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, ингибируются ферментативные системы, деполаризуется ДНК, повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, наблюдается потеря эластических свойств, вплоть до разрыва и гибели клетки. Окислительный стресс является общим в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, ишемических/геморрагических инсультов, а также других сердечно-сосудистых заболеваний [36, 37]. При этом активация свободнорадикальных процессов в мозге происходит не только при острой цереброваскулярной болезни и реперфузии, когда этот процесс развивается лавинообразно, но также при хронической сосудистой патологии [38].

Влияние COVID-19 на течение ХИГМ

В условиях COVID-ассоциированной коагулопатии и тромбозов микроциркуляторного русла возможно развитие как бессимптомных лакунарных инфарктов, так и клинически манифестного ишемического инсульта. Известно, что тяжесть течения COVID-19 и исход заболевания ассоциированы с возрастом, АГ, СД 2-го типа и атеросклерозом – наиболее частыми коморбидными состояниями у пациентов при данном инфекционном патологическом процессе.

Вирус SARS-CoV-2 может проникать в центральную нервную систему путем прикрепления поверхностного спайк-гликопротеина к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) клетки-хозяина. Рецепторы АПФ2 обнаруживаются в почках, сердце, кишечнике, поджелудочной железе и эндотелиальных клетках [39]. В норме АПФ2 помогает регулировать артериальное давление путем ингибирования ангиотензин-ренин-альдостероновых путей [40]. Однако на фоне вазоспазма, нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, усиления агрегации тромбоцитов и нарушений микроциркуляции, т.е. в рамках развивающейся ЭД, при SARS-CoV-2 происходит повышение уровня ангиотензина II [41]. Вирус вызывает повреждение эндотелия за счет увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также избыточной активации коагуляционных путей. Доказательством вовлечения в патологические процессы ренин-ангиотензиновой системы являются колебания артериального давления у пациентов с COVID-19 [42]. Вероятно, в этом участвуют эндогенный аденозин, его рецепторы и АТФ-зависимые (АТФ – аденозинтрифосфат) калиевые каналы. Избыточная продукция арахидоновой кислоты, простагландинов E_2 , маркеров эндотелиальной дисфункции активирует процессы нейровоспаления и нейродегенерации [43–45]. Эти события усиливают ЭД, окислительный стресс и, следовательно, сосудистую проницаемость. Развивающаяся дисфункция артерий малой резистентности, в частности мелких артерий голов-

ного мозга, реализуется в снижении перфузии и повышении риска церебральных тромбозов.

Основные этапы COVID-ассоциированной коагулопатии:

1) проникновение SARS-CoV-2 в клетку путем взаимодействия с рецепторами АПФ2, что приводит к активации врожденного иммунитета, при этом прямое инфицирование иммунных клеток сопровождается их дисрегуляцией и выбросом цитокинов;

2) стимуляция сигнальных путей JAK/STAT (Янус-киназа/сигнальный преобразователь и активатор транскрипции) активированными моноцитами и макрофагами, что приводит к усилению выработки цитокинов;

3) прямое инфицирование вирусом эндотелиальных клеток, что вызывает повреждение эндотелия и способствует гиперкоагуляции;

4) активация лейкоцитов и последующий цитокиновый шторм, что приводит к развитию гиперкоагуляционного статуса за счет таких механизмов, как повышение высвобождения тканевых факторов свертывания, NETs (neutrophil extracellular traps – нейтрофильные внеклеточные ловушки), активация тромбоцитов, инактивация путей антикоагуляции и активация системы комплемента;

5) дисрегуляция иммунной системы с развитием эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции, что реализуется в виде распространенного микротромбоза, венозной тромбоэмболии и артериальных тромбозов [46].

Лечение ХИГМ в период пандемии COVID-19

Основным принципом лечения пациентов с ХИГМ на фоне коронавирусной инфекции является контроль основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с последующей коррекцией ее патогенетических механизмов. Ведущая роль принадлежит эффективному лечению АГ, СД 2-го типа и фибрилляции предсердий [47].

Задачи лечения пациентов с ХИГМ включают в себя предупреждение развития острого инвалидизирующего инсульта и замедление прогрессирования сосудистого поражения головного мозга и/или сосудистой деменции. В отношении этой категории больных в полной мере должны соблюдаться рекомендации по первичной и вторичной профилактике инсульта [48]:

- антигипертензивная терапия;
- антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- гиплипидемическая терапия (статины);
- методы сосудистой хирургии (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных и позвоночных артерий);
- лечение нарушений сердечного ритма;
- диета с низким содержанием соли, животных жиров;
- коррекция массы тела;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Патологические процессы в мелких сосудах при ХИГМ приводят к нарушению гематоэнцефалического барьера с миграцией белков плазмы через поврежденную сосуди-

стную стенку, что провоцирует нарушение циркуляции межклеточной жидкости в периваскулярных пространствах и активации макрофагов с развитием местного воспаления [49]. Поэтому лечение и профилактика заболеваний у этой группы пациентов также должны быть направлены на восстановление гематоэнцефалического барьера, эндотелия и микрососудистой функции. Терапия должна включать коррекцию энергодефицита с использованием длительных курсов антиоксидантов и антигипоксантов, саногенетическое действие которых направлено на повышение эффективности цикла Кребса. Коррекция энергетического метаболизма позволяет замедлить формирование последующих стадий метаболически-ангиогенных механизмов развития болезни. Саногенетические механизмы действия энергокорректоров включают: стимуляцию ресинтеза глюкозы, активацию синтеза АТФ и устранение ацидоза (актовегин); стимуляцию энергосберегающего шунта Робертса, активирующего обменные процессы в центральной и периферической нервной системе и предотвращающего прогрессирование оксидантного стресса (препараты янтарной кислоты); активацию собственных антиоксидантных систем (аскорбиновая кислота); активацию энергосберегающего шунта цикла Кори, предотвращающего повреждение фосфолипидов мембран (цитиколин) [50].

Коррекция ЭД возможна с помощью применения эндотелио- и ангиопротекторов, механизмы действия которых основаны на поддержании активности и структурной целостности эндотелия (алпростадил, сулодексид); поддержании реологических свойств и текучести крови за счет снижения адгезии и агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, клопидогрел); поддержании реологических свойств и текучести крови за счет воздействия на эритроциты (дипиридамол, пентоксифиллин, винпоцетин); поддержании текучести крови и предотвращении тромбообразования за счет нормализации механизмов свертывания крови (варфарин, гепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин кальция) [50].

Как было отмечено выше, АГ, СД и атеросклероз – наиболее частые коморбидные состояния у пациентов с COVID-19. Основная когорта пациентов с АГ и СД находится в возрасте от 50 лет и выше, это позволяет предположить, что возраст также является существенной причиной дестабилизации коморбидной патологии при присоединении фактора агрессии в виде коронавирусной инфекции. Указанное обстоятельство, с учетом выраженного патологического воздействия коронавируса на эндотелий сосудистой стенки, объясняет вовлечение в патогенетический процесс практически всех анатомо-функциональных систем организма, что обуславливает разнообразие клинических проявлений этой инфекции. Поэтому в эпоху коронавирусной пандемии внимание врача должно быть обращено на лекарственные средства с органопротективными свойствами,

которые обеспечивают эндотелиопротекцию и способность восстанавливать реактивность микрососудов.

К препаратам, сочетающим в себе множественные эффекты, относится нафтидрофурил (Дузофарм). Нафтидрофурил – антагонист 5-НТ₂-рецепторов, локализованных в клетках гладкой мускулатуры мелких сосудов и тромбоцитах; он применяется в терапии сосудистых когнитивных нарушений [51, 52]. Рецепторы 5-НТ₂ при ангиопатиях и коагулопатиях активизируются в зонах повреждения эндотелия, взаимодействуя с серотонином, высвобождающимся при дегрануляции тромбоцитов; это потенцирует локальную вазоконстрикцию и микротромбозы [53, 54]. Нафтидрофурил снижает риск развития локальных тромбоцитарно-вазоспастических реакций без влияния на системную гемодинамику, препятствует агрегации и тромбообразованию за счет ингибирования проагрегантных и проадгезивных маркеров эндотелия (таких как плазминоген и антитромбин III), снижает уровень фактора Виллебранда, увеличивает концентрацию кислорода в митохондриях, оказывает протективный эффект на концентрацию внутриклеточной АТФ в условиях ишемии [55, 56]. Проявляя свои эндотелиопротективные свойства, он безопасно сочетается с другими реологическими препаратами, не провоцируя ни синдром обкрадывания, ни осложнения антитромботической терапии, что крайне важно для коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией, которые находятся на антиагрегантной или антикоагулянтной терапии [57].

Помимо глубоких патогенетических эффектов нафтидрофурил оказывает существенное влияние на качество жизни пациента. Эта цель становится всё более актуальной в настоящее время, поскольку пациент после перенесенной коронавирусной инфекции нередко не может вести привычный образ жизни из-за нарушенного физического и эмоционального состояния, а также социальной дезадаптации. Астения, тревожно-депрессивные проявления и когнитивные нарушения не позволяют человеку вернуться на предшествующий болезни уровень. У таких пациентов мультимодальное действие нафтидрофурила особенно ценно: помимо основного свойства – способности улучшать когнитивные функции, он в силу своей медиаторной активности устраняет тревожно-депрессивную симптоматику и улучшает сон, что является залогом благополучного прогноза терапии [58].

Эффективность нафтидрофурила в терапии цереброваскулярных заболеваний подтверждена в многочисленных клинических исследованиях. В российском исследовании, в котором были проанализированы результаты лечения 650 пациентов (314 мужчин, 336 женщин), перенесших ишемический инсульт, выявлено, что применение нафтидрофурила в дозе 300 мг/сут статистически значимо повышало эффективность реабилитации [59]. Так, в группе приема препарата достаточное и полное восстановление неврологических функций отмечалось у 60,9% больных, а

в контрольной группе – у 34,2% ($p < 0,001$). Кроме того, нафтидрофурил достоверно повышал уровень бытовой адаптации, улучшал психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов. Данные двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включавшего 82 пациентов в подострой стадии инвалидизирующего инсульта, свидетельствуют о том, что на фоне терапии нафтидрофурилом отмечалось более выраженное улучшение двигательных функций, ходьбы и повседневной активности; при этом восстановление при правостороннем поражении было более эффективным, чем при левостороннем, что, возможно, обусловлено корректирующим влиянием нафтидрофурила на одностороннее пространственное игнорирование [60]. Авторы указывают, что подобный эффект наблюдается при применении бромкриптина и считается обусловленным дофаминергическими свойствами препарата.

Еще в одном исследовании, включавшем пациентов с синдромом умеренного когнитивного расстройства на фоне АГ, нафтидрофурил в дозе 300 мг/сут продемонстрировал безопасность и эффективность в отношении улучшения когнитивных функций и эмоционального состояния [61]. Кроме того, наблюдалась хорошая переносимость нафтидрофурила в комбинации с другими лекарственными средствами (антигипертензивными, статинами, антиромботическими), что немаловажно, так как многие вазоактивные церебропротекторы сложно сочетать с антиагрегантами (а последние – это основа профилактики инсульта). Нафтидрофурил не обладает лекарственным взаимодействием с препаратами, назначаемыми в качестве базисной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, что, учитывая коморбидность и возраст больных инсультом, также имеет большое значение. В этой же работе были подтверждены клинически значимые анксиолитический и антидепрессивный эффекты нафтидрофурила, что чрезвычайно актуально ввиду широкого распространения феномена постинсультной депрессии [61].

В 2011 г. был опубликован кокрейновский обзор, посвященный эффективности и безопасности нафтидрофурила при деменции [62]. Из 28 релевантных публикаций для тщательного итогового анализа были отобраны 9, которые отражали результаты терапии 847 пациентов в 9 качественно проведенных рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследованиях (6 из них выполнены в одном центре, 1 – в 2 центрах, и 2 исследования были многоцентровыми). Доза нафтидрофурила составляла от 300 до 600 мг/сут, а продолжительность приема – от 2 до 12 мес. Результаты подтвердили положительный эффект нафтидрофурила в отношении улучшения поведенческих и когнитивных функций, а также функциональных возможностей и коррекции нарушений настроения у пациентов с деменцией. Положительное влияние препарата на когнитивные функции выявлялось преимущественно у пациентов с сосудистой деменцией, но не с болезнью Альцгеймера.

W.M. Grossman et al. продемонстрировали, что нафтидрофурил улучшает психопатометрические параметры и показатели электроэнцефалограммы у пациентов с мягкой и умеренной старческой деменцией [63]. Детальное нейропсихологическое обследование пациентов с умеренными когнитивными нарушениями показало, что нафтидрофурил достоверно улучшал зрительную, вербальную, цифровую память и концентрацию внимания в сравнении с плацебо [64]. При сосудистой и смешанной деменции прием 600 мг/сут нафтидрофурила на протяжении 1 года приводил к значительному улучшению когнитивных функций и общего состояния, при этом препарат хорошо переносился пациентами [65]. Установлено, что терапия нафтидрофурилом может замедлять прогрессирование сосудистой деменции, причем доза нафтидрофурила 400 мг оказалась столь же эффективной (по сравнению с плацебо), как и доза 600 мг [66]. Нафтидрофурил уменьшает бессонницу и улучшает внимание у здоровых пожилых пациентов, сохраняя, таким образом, их когнитивный потенциал [67].

P. Költringer et al. проанализировали влияние приема 400 мг нафтидрофурила в течение 7 дней по сравнению с плацебо на реологические свойства крови у 30 пациентов, страдавших цереброваскулярной болезнью I стадии с наличием атеросклеротических бляшек в бифуркации сонной артерии [68]. До начала курса лечения и через 4 и 8 дней приема препарата исследовали вязкость и эластичность цельной крови, вязкость плазмы, деформируемость эритроцитов и агрегацию тромбоцитов (спонтанную и индуцированную). Через 8 дней у пациентов, принимавших нафтидрофурил, наблюдалось достоверное улучшение всех указанных параметров, что свидетельствовало об улучшении реологических свойств крови.

Еще в одном исследовании изучали влияние нафтидрофурила на нейрогуморальный гомеостаз и параметры мозговой гемодинамики у 60 больных 50–60 лет с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, обусловленной АГ [69]. Половина пациентов получали плацебо, другая половина – исследуемый препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки (продолжительность приема не указана). Под влиянием нафтидрофурила у больных с дисциркуляторной гипертонической энцефалопатией наблюдались улучшение настроения, работоспособности, исчезновение головной боли, головокружения, шаткости при ходьбе, а также нормализация содержания серотонина в периферической крови. Авторы сделали вывод, что нафтидрофурил в указанной выше дозе является препаратом выбора при хронических нарушениях мозгового кровообращения, обусловленных АГ.

Заключение

Увеличение в популяции числа лиц старшего возраста с АГ, СД и атеросклерозом позволяет прогнозировать возрастание заболеваемости церебральной микроангиопатией и, следовательно, ХИГМ. COVID-19 служит фактором дестабилизации течения ХИГМ с возможностью развития

острой ишемии мозга. Современные представления о болезни малых сосудов и, в частности, о ее роли в инициации эндотелиальной дисфункции, воспалительных и тромботических процессов позволяют предполагать высокую значимость описанных механизмов у пациентов с COVID-19. Поэтому в период пандемии особое внимание у больных ХИГМ следует уделять лекарственным средствам, обладающим плейотропными эффектами и доказанной эффективностью. Одним из препаратов выбора у такой категории пациентов может быть нафтидрофурил (Дузофарм).

Список литературы

1. Министерство здравоохранения РФ. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Артериальная гипертония у взрослых. МКБ 10: I10/I11/I12/I13/I15. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP62. Доступно по: <http://sr.rosminzdrav.ru/#1/schema/687> Ссылка активна на 14.03.2022.
2. Savva GM, Stephan BC; Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke* 2010 Jan;41(1):e41-6.
3. Оганов Р.Г. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями – вклад государства, гражданского общества и человека. В кн.: Материалы IX Всероссийского форума "Здоровье нации – основа процветания России". Москва, 09–11 апреля 2015. М., 2015.
4. Clancy U, Gilmartin D, Jochems ACC, Knox L, Doubal F, Wardlaw JM. Neuropsychiatric symptoms associate with cerebral small vessel disease: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2021 Mar;8(3):225-36.
5. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology* 2019 Jul;18(7):684-96.
6. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В., Котов С.В., Корсунская Л.Л., Кутлубаев М.А., Ласков В.Б., Левин О.С., Парфенов В.А. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021;13(1):4-12.
7. Iadecola C, Dering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, Dichgans M. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 Jul;73(25):3326-44.
8. Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A, Berlot R, de Reuck J. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Medicine* 2016 Nov;14(1):174.
9. Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circulation Research* 2017 Feb;120(3):573-91.
10. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Little SL, Mabwajano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012 Dec;380(9859):2095-128.
11. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *The Lancet Neurology* 2007 Jul;6(7):611-9.
12. Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский совет* 2020;2:16-24.
13. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина; 2009. 296 с.
14. Федин А.И., Старых Е.П., Парфенов А.С., Миронова О.П., Абдрахманова Е.К., Старых Е.В. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(10):45-8.
15. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey CJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 2010 Jul;376(9735):112-23.
16. Nishimura N, Rosidi NL, Iadecola C, Schaffer CB. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2010 Dec;30(12):1914-27.
17. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology* 2010 Jul;9(7):689-701.
18. Kampoli AM, Tousoulis D, Briasoulis A, Latsios G, Papageorgiou N, Stefanadis C. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Current Pharmaceutical Design* 2011 Dec;17(37):4147-58.
19. Бувальцев В.И. Вазодилатирующая функция эндотелия и возможные пути ее коррекции у больных артериальной гипертонией: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 222 с.
20. Sabayan B, Westendorp RG, van der Grond J, Stott DJ, Sattar N, van Osch MJP, van Buchem MA, de Craen AJM. Markers of endothelial dysfunction and cerebral blood flow in older adults. *Neurobiology of Aging* 2014;35(2):373-7.
21. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. *Креативная кардиология* 2013;1:14-22.
22. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Петрищев Н.Н. СПб.: СПбГМУ; 2003: 4-38.

23. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 130 с.
24. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга; 2005. 248 с.
25. Nakayama M, Yamamoto M, Takashio S, Uemura T, Nakayama N, Hirakawa K, Oda S, Utsunomiya D, Kaikita K, Hokimoto S, Yamashita Y, Morita Y, Kimura K, Tamura K, Tsujita K. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is associated with coronary endothelial dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart and Vessels* 2017 Apr;33(4):393-402.
26. Брюшков А.И., Ершов П.В., Сергеева Н.А., Богачев В.Ю. О возможной роли эндотелиальной дисфункции в развитии острого венозного тромбоза. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016;22(1):91-6.
27. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Annals of Vascular Surgery* 2018 Jan;46:380-93.
28. Frump A, Prewitt A, de Caestecker MP. *BMP2* mutations and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation* 2018 Apr-Jun;8(2):2045894018765840.
29. Peng HY, Li HP, Li MQ. High glucose induces dysfunction of human umbilical vein endothelial cells by upregulating miR-137 in gestational diabetes mellitus. *Microvascular Research* 2018 Jul;118:90-100.
30. Сучков И.А., Пшеничников А.С., Герасимов А.А., Арапов А.Б., Камаев А.А. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)* 2013;2:12-9.
31. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста. *Клиническая геронтология* 2003;5:9-12.
32. Ter Telgte A, van Leijzen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nature Reviews. Neurology* 2018 Jul;14(7):387-98.
33. Kraft P, Schuhmann MK, Garz C, Jandke S, Urlaub D, Menci S, Zernecke A, Heinze HJ, Carare RO, Kleinschnitz C, Schreiber S. Hypercholesterolemia induced cerebral small vessel disease. *PLoS One* 2017 Aug;12(8):e0182822.
34. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2010;11(1):61-74.
35. Katusic ZS, Austin SA. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *European Heart Journal* 2014 Apr;35(14):888-94.
36. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А., Сидоренко О.А. Место актовегина в лечении больных с нестабильной стенокардией. *Медицина неотложных состояний* 2008;1(14):39-42.
37. Ушколова Е.А. Антиоксидантные и антигипоксические свойства актовегина у кардиологических больных. *Трудный пациент* 2005;3(3):22-6.
38. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни. *Фундаментальные исследования* 2012;8-1:220-4.
39. Li W, Moore M, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003 Nov;426(6965):450-4.
40. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertension Research* 2020 Jul;43(7):648-54.
41. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiological Reviews* 2020 Jul;100(3):1065-75.
42. Anefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, Nasri F, Gill H, Lin K, Cao B, Rosenblat JD, McIntyre RS. Impact of SARS-CoV-2 infection on cognitive function: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry* 2021 Feb;11:621773.
43. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач* 2012;7:24-8.
44. Путилина М.В., Теплова Н.В., Герасимова О.С. Дифференцированный подход к терапии когнитивных расстройств, ассоциированных с SARS-CoV-2 (COVID-19) с учетом фактора коморбидности. *Медицинский алфавит* 2021;22:18-24.
45. 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):58-64.
46. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: an exacerbated immunothrombosis response. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2020 Jan-Dec;26:1076029620943293.
47. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(3S):61-7.
48. Van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CLH, Scheltens P. Vascular cognitive impairment. *Nature Review. Disease Primers* 2018 Feb;4:18003.
49. Philip BM, 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.
50. Ступин В.А., Румянцева С.А., Сирина Е.В. Сосудистые осложнения сахарного диабета. Учебно-методическое пособие. М.: РГМУ; 2009.
51. Wiernsperger NF. Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naftidrofuryl: a targeted therapy of vascular disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1994;23(Suppl 3):37-43.
52. Wang W, Wang LN, Zhang XH, Ma L, Li DJ. [A nimodipine interventional study of patients with mild cognitive impairment]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006 Apr;45(4):274-6.
53. Marconi A, Darquenne S, Boulmerka A, Mosnier M, D'Alessio P. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. *Free Radical Biology & Medicine* 2003 Mar;34(5):616-25.
54. Belova AN, Shakurova DN, Gayazova EV. Possibilities of using naftidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: literature review and the authors' observations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2015;7(4):110-5.
55. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных пациентов, перенесших инсульт. *Клиницист* 2016;10(2):32-42.
56. Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, Natale F, Bianchi R, Crisci M, Mimiani F, Parigiano I, Diana V, Carbone A, Cesaro A, Concilio C, Limongelli G, Russo M, Calabrò P. The role of von Willebrand factor in vascular inflammation: from pathogenesis to targeted therapy. *Mediators of Inflammation* 2017;2017:5620314.
57. Дадашева М.Н., Золотовская И.А., Горенков Р.В., Дадашева К.Н., Лебедева Д.И. Оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила в терапии хронической ишемии головного мозга. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021;13(1):38-43.
58. Федин А.И. Неврологические осложнения COVID-19. *Неврология* 2021;11(85):13.
59. Ковальчук В., Токарева Е. Медикаментозная реабилитация как возможность улучшения функционального состояния пациентов после инсульта. *Врач* 2015;9:52-5.
60. Capon A, Leheret P, Opsomer L. Naftidrofuryl in the treatment of subacute stroke. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1990;16(Suppl 3):S62-6.
61. Парфенов В.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А., Старчина Ю.А., Косивцова О.В. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах. *Медицинский совет* 2017;(1S):22-6.

62. Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Dec;(12):CD002955.
63. Grossman WM, Standl A, May U, van Laak HH, Hirche H. Naftidrofuryl in the treatment of mild senile dementia. A double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990 Nov;23(6):265-73.
64. Saldmann F, Funel A, Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Current Medical Research and Opinion* 1991;12(6):379-89.
65. Emeriau JP, Lehert P, Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double blind trial. *Clinical Therapeutics* 2000 Jul;22(7):834-44.
66. Möller H, Hartmann A, Kessler C, Rainer M, Brown T, Gamand S, Lehert P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2001 Dec;251(6):247-54.
67. Boeijinga PH, Nedelec JF, Demazières A, Souan ML, Gamand S, Gilles C, Parot P, Staner L, Luthringer R, Macher JP. Characterization of the CNS effects of naftidrofuryl (Praxilène) by quantitative EEG and functional MRI: a study in healthy elderly subjects. *Neuropsychobiology* 2003;48(3):160-8.
68. Költringer P, Langsteiger W, Reisecker F, Eber O. Effect of naftidrofuryl on viscoelasticity, thrombocyte aggregation and erythrocyte fluidity of blood. *Vasa* 1992;21(4):411-4.
69. Капустин Р.В. Влияние препарата эзелбин на нейрогуморальный гомеостаз при дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии, обусловленной гипертонической болезнью. *Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина* 2003;6(597):49-52.

Treatment for Patients with Vascular Comorbidities and Chronic Cerebral Ischemia in the Era of the Coronavirus Disease Pandemic

I.P. Amelina and E. Yu. Solovieva

Chronic cerebral ischemia (CCI) development is caused by cerebral microangiopathy. Its main pathogenic mechanisms are arterial remodeling, increased arterial stiffness, endothelial dysfunction, impaired cerebrovascular reactivity, and inflammation, which ultimately lead to cerebral white matter damage followed by the development of cognitive impairment. It is known that COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus can have a pronounced negative impact on the CCI course due to the presence of interfering pathogenic mechanisms. Furthermore, comorbidities, especially in older patients, aggravate the course of this infectious disease and may serve as predictors of an unfavorable outcome. Therefore, in the era of the coronavirus disease pandemic, a differentiated approach to treatment of this cohort of patients should be based on the policy of using multiple action drugs with evidence-based efficacy. In this context, naftidrofuryl (Dusopharm) can be one of the drugs of choice for such patients. Its mechanisms of action and potential are discussed in this paper.

Key words: chronic cerebral ischemia, cerebral microangiopathy, COVID-19, naftidrofuryl.

нафтидрофурил
Дузофарм®

Блокатор 5HT₂-рецепторов

ПРЕДОТВРАЩАЕТ ВАЗОКОНСТРИКЦИЮ В ЗОНАХ АНГИОПАТИИ

✓ **УЛУЧШАЕТ**

**КОГНИТИВНЫЕ
ФУНКЦИИ¹**

✓ **УСТРАНЯЕТ**

**ТРЕВОЖНОСТЬ,
АСТЕНОДЕПРЕССИВНУЮ
СИМПТОМАТИКУ²**

✓ **УСКОРЯЕТ**

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ
САМОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА³**

✓ **НОРМАЛИЗУЕТ**

СОН²

1. Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J. Naftidrofuryl for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;(12):CD002955. doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub4. 2. Антонен Е.Г. и др. Коррекция когнитивных расстройств с помощью ангиопротекторной терапии у лиц с хронической ишемией мозга // Лечащий врач. 2016-04-22. 3. Боголерова А.Н., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэкономическая эффективность нафтидрофурила у больных с ишемическим инсультом // КЛИНИЦИСТ 4 '2016/1'2017. ТОМ 10/11. С. 86-92.



 **ESKO PHARMA**
excellence is in idea

142717, Московская обл., Ленинский район,
пос. Развилка, квартал 1, владение 9
Тел.: +7(495) 980 95 15
www.eskopharma.ru, info@eskopharma.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Реклама

Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы

М.В. Путилина

Нейромодуляция как основа нейропротекции – современная терапевтическая стратегия, которая позволяет максимально повысить адаптацию нейрона к различным патологическим факторам, она может быть применима в качестве “агента, модифицирующего заболевание” для задержки и даже остановки прогрессирования повреждения нейрона. Актитропил – препарат нового класса нейротропных лекарственных средств, обеспечивающих соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния центральной нервной системы путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы. Актитропил, обладая многофакторным действием, имеет доказанные клинические эффекты – ноотропный, нейропротективный, метаболический, анорексигенный, психостимулирующий, антиастенический, иммуностимулирующий, анксиолитический и антидепрессантный, противосудорожный, адаптогенный, анальгетический, улучшает периферическое кровообращение, что позволяет применять его в качестве препарата первой линии в терапии целого ряда заболеваний нервной системы.

Ключевые слова: нейропротекция, нейромодуляция, инсульт, хроническая ишемия головного мозга, астения, постковидный синдром, Актитропил.

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга являются 3-й из основных причин смерти и инвалидности населения в мире [1]. В 2019 г. в странах Европейского союза инсульт стал 2-й ведущей причиной смертности, а к 2047 г. прогнозируется увеличение количества лиц с этим заболеванием [1]. В РФ также отмечено возрастание числа случаев острого нарушения мозгового кровообращения. Так, в Москве в 2020 г. зарегистрировано 15417 случаев ишемического инсульта, средний возраст пациентов составил 69,3 года [2]. В реальной клинической практике довольно сложно провести четкую грань между острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями [3]. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования и последующей нейродегенерацией. В отечественной литературе эта патология традиционно носит название “дисциркуляторная энцефалопатия”. Пациенты с цереброваскулярными заболеваниями имеют несколько факторов риска развития этой патологии (пожилой/старческий возраст, наличие нескольких коморбидных заболеваний, необходимость приема >2 лекарственных средств, отягощен-

ный аллергический анамнез и т.д.), поэтому, вследствие большого числа патогенетических механизмов, не существует единого и стандартизированного метода лечения [3]. В клинической практике наиболее часто применяются лекарственные средства, обладающие комплексным воздействием на цереброваскулярную единицу. Применение таких препаратов может повышать степень адаптации нейронов к повреждению различными факторами (ишемия, воспаление, травма), увеличивать их жизнеспособность в неблагоприятных условиях и тем самым обеспечивать лучшее восстановление [4, 5]. Данный механизм действия получил название *нейропротекция*, которую определяют как непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям.

Современная концепция нейропротекции тесно связана с нейромодуляцией, которая представляет собой более широкое понятие, чем прямое стимулирование рецепторов отдельных нейромедиаторов. В обычном состоянии часть рецепторов неактивна, поэтому медиатор взаимодействует с меньшим количеством рецепторов. При патологическом процессе количество неактивных рецепторов увеличивается, что снижает эффективность терапии, следовательно, необходима коррекция функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы – нейромодуляции [5, 6]. Нейромодуляция – это процесс, с помощью которого нервная деятельность регулируется путем управления физиологическими уровнями нескольких классов нейротрансмиттеров. Высвобождение нейромодуляторов происходит диффузным образом (“объемная передача”). Это контрастирует с высвобождением нейро-

Марина Викторовна Путилина – докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Контактная информация: profput@mail.ru

трансммиттера, которое происходит в конкретном синапсе во время прямой синаптической передачи. Следовательно, модулятор начинает взаимодействовать с большим количеством рецепторов. Нейромодуляция в отличие от нейротрансмиссии не является непосредственно возбуждающей (опосредованной ионотропными рецепторами глутамата) или тормозной (опосредованной ионотропными рецепторами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК)) [7]. Нейромодуляторы представляют собой новый класс нейротропных лекарственных средств, обеспечивающих соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния ЦНС путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы [7].

Препарат Актитропил (международное непатентованное наименование: фонтурацетам) – наиболее яркий представитель этого класса лекарственных средств. Основой препарата является замкнутая в цикл ГАМК, которая служит важнейшим тормозным медиатором и регулятором основных синаптических систем головного мозга, усиленная фенильным радикалом. Молекула синтезирована в 1983 г. как фенильное производное пирацетама, хорошо изучена и проверена в многолетней практике клинического применения. Актитропил полностью биоэквивалентен оригинальному препарату Фенотропил.

Механизмы действия Актитропила

Актитропил относится к классу рацетамов, но в отличие от "золотого стандарта" ноотропной терапии – препарата пирацетам, проявляет большую активность в отношении никотиновых холинорецепторов (Н-холинорецепторы) и NMDA-рецепторов (NMDA – N-метил-D-аспартат). Доказано прямое действие Актитропила на Н-холинорецепторы, в то время как увеличение концентрации NMDA-рецепторов происходит путем нейромодуляции [7]. Таким образом, Актитропил имеет прямое сродство к холинергическим рецепторам головного мозга, а также стимулирует окислительно-восстановительные процессы, увеличивает утилизацию глюкозы, повышает энергетический потенциал за счет ускорения обмена аденозинтрифосфата, повышает активность аденилатциклазы и глутаматдекарбоксилазы, усиливает синтез ядерной РНК, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга [7, 8]. Кроме того, Актитропил обладает влиянием на содержание нейротрансммиттеров в синапсах головного мозга, повышая уровень дофамина, серотонина, норадреналина. Следует отметить, что нейромодуляторный эффект Актитропила четко проявляется в отношении влияния на количество дофаминовых рецепторов – именно в условиях экспериментального повреждения головного мозга было установлено, что введение фонтурацетама сопровождается полным восстановлением плотности дофаминовых рецепторов группы D_1 [8]. В экспериментальном исследовании оценивалось влияние оригинального препарата на группы рецепторов дофамина (D_1 , D_2 и D_3), серотонина (5-HT₂), глутамата

(NMDA), ГАМК (GABAA) и ацетилхолина (ACh) [8]. Под воздействием препарата наблюдалось полное или частичное восстановление плотности большинства рецепторных подгрупп в сторону контрольных значений, причем выявлены противоположные эффекты в отношении плотности рецепторов ACh, NMDA и D_1 в зависимости от наличия или отсутствия патологии (амнезии, вызванной скополамином), основанные на принципе реверсивности модуляторного действия. Выявленные нейрхимические особенности служат основой нейропротективного действия Актитропила.

Согласно данным исследований, препарат значительно превосходит по клинической эффективности пирацетам в аналогичных дозах, не вызывая психомоторного возбуждения и нарушения сна, проявляя дополнительные психостимулирующий и анксиолитический эффекты [7, 9, 10]. Фонтурацетам в большей степени, чем пирацетам, снижает нарастание неврологического дефицита при повреждении ЦНС, способствует сохранению локомоторной, исследовательской и мнестической функций в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Доказано, что фонтурацетам существенно превосходит пирацетам по нейропротективному эффекту, а также способствует восстановлению кровотока в условиях окклюзии церебральных артерий и ишемии головного мозга [9].

Заслуживают внимания и другие фармакологические эффекты Актитропила, например, снижение уровня антител к основному белку миелина и фосфолипидам при нарушениях мозгового кровообращения – механизм, позволяющий говорить о наличии у препарата иммуномодулирующего эффекта [11, 12]. Этот феномен особенно важен в настоящее время, так как доказано, что в основе большинства неврологических заболеваний (инсульт, ХИМ, нейродегенеративные заболевания, в том числе постковидный синдром) лежит нейровоспаление [13].

Таким образом, Актитропил, обладая многофакторным действием, имеет доказанные клинические эффекты: ноотропный, нейропротективный, метаболический, анорексигенный, психостимулирующий, антиастенический, иммуностимулирующий, анксиолитический и антидепрессантный, противосудорожный, адаптогенный, анальгетический, улучшает периферическое кровообращение, что позволило ему стать препаратом первой линии в терапии целого ряда заболеваний нервной системы.

Цереброваскулярные заболевания

В открытом сравнительном исследовании по изучению эффективности фонтурацетама в дозе 100 мг в сравнении с пирацетамом при лечении больных в остром периоде инфаркта мозга легкой и средней степени тяжести было доказано, что на фоне лечения фонтурацетамом имел место более выраженный регресс когнитивных и других неврологических нарушений, чем при терапии пирацетамом [10]. Важным аспектом этого наблюдения было обнаружение статистически достоверной оптимизации биоэлектриче-

ской активности головного мозга в виде уменьшения выраженности медленноволновой и пароксизмальной активности, увеличения выраженности нормальных электроэнцефалографических ритмов в основной группе. Улучшение очаговых неврологических, когнитивных функций (восприятие, память) также было достоверно более выраженным в группе фонтурацетама, особенно речевой функции ($p < 0,05$). Еще в одном исследовании было отмечено, что в остром периоде ишемического инсульта препарат достоверно оказывал положительное воздействие на динамику иммунологических показателей (выявлено снижение уровня антител к основному белку миелина и фосфолипидам на 33,9 и 6,7% соответственно; $p < 0,05$) [11]. Во всех исследованиях зафиксирована хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных проявлений.

В клиническом исследовании по изучению эффективности терапии в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта было доказано, что применение фонтурацетама позволило улучшить у пациентов когнитивные функции, оцениваемые по MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) ($p < 0,001$), а также повседневную активность, оцениваемую по шкале Бартел ($p < 0,05$). Одновременно были выявлены регресс неврологических симптомов с умеренно выраженного дефицита до легкого ($p < 0,001$), уменьшение астении, утомления ($p < 0,001$), снижение выраженности соматовегетативных проявлений – головной боли, головокружения ($p < 0,001$) [14]. Еще в одном исследовании по изучению эффективности фонтурацетама в дозе 400 мг (по 200 мг 2 раза в день в течение 45 дней) в раннем восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения у 65,4% пациентов наблюдалось полное восстановление неврологических функций по шкале Бартел, шкале Линдмарк и скандинавской шкале инсульта [15]. Улучшение бытовой адаптации по шкале Мертон и Саттон при приеме фонтурацетама отмечалось в 70,1% случаев ($p < 0,0001$). Таким образом, при проведении терапии последствий инсульта Актитропил (фонтурацетам) улучшает кровоток в ишемизированных участках головного мозга, препятствует повреждению ткани головного мозга, повышает устойчивость мозговой ткани к гипоксии, нормализует иммунологические показатели, активизирует мозговой метаболизм, уменьшает соматовегетативные проявления, улучшает память (антиамнестический эффект), концентрацию внимания, повышает способность к обучению. Он также увеличивает реабилитационный потенциал за счет коррекции астенических состояний и психоэмоциональных нарушений, обладает психостимулирующим эффектом, улучшает физическую и умственную работоспособность, имеет анксиолитический (противотревожный) и антидепрессантный (улучшает настроение) эффекты. В комплексной терапии при постинсультном судорожном синдроме препарат обладает противосудорожной активностью.

Астения различной этиологии

Хорошо известно, что когнитивные нарушения часто сочетаются с другими неврологическими расстройствами, особенно в эмоционально-аффективной и поведенческой сферах. В частности, сочетание легкой или умеренной когнитивной недостаточности и снижения фона настроения типично для ранних проявлений ХИМ. При этом нередко на первый план в клинической картине выходят не столько сами нарушения памяти, внимания и других когнитивных функций, сколько сопутствующие им субъективные неврологические симптомы, такие как общая слабость, повышенная утомляемость, боль или тяжесть в голове, нарушение сна и т.д. Указанные жалобы патогенетически связаны с сосудистыми когнитивными нарушениями, так как в их основе также лежит дисфункция передних отделов головного мозга [16, 17]. Эффективность терапевтического воздействия Актитропила при астенических расстройствах различного генеза на сегодняшний день не вызывает сомнений, так как препарат эффективно воздействует на "ядро астении": восстанавливает баланс нейромедиаторов, увеличивает энергетический потенциал организма, препятствует повреждению мозговой ткани, повышает устойчивость к гипоксии, напрямую связывается с Н-холинорецепторами, не истощает ресурсы организма, обладает психостимулирующим эффектом преимущественно в идеаторной сфере, а также умеренно выраженным эффектом в отношении двигательной активности, в связи с чем мягко улучшает физическую работоспособность. Актитропил проявляет свой антиастенический эффект уже после однократного применения (биодоступность при пероральном приеме составляет 100%) [7, 18].

В открытом сравнительном плацебоконтролируемом клиническом исследовании по изучению эффективности применения фонтурацетама в сравнении с пирацетамом при астеническом синдроме и синдроме хронической усталости был зафиксирован выраженный антиастенический эффект препарата [16]. Актитропил оказывает клинически значимое антиастеническое, анксиолитическое и антидепрессивное влияние, что существенно расширяет терапевтические возможности его применения. Он значительно уменьшает соматовегетативные проявления астении: головную боль, головокружение, потливость, функциональный тремор рук, оказывает выраженное психостимулирующее действие на идеаторную сферу: ускоряется течение мыслей, процесс принятия решений, появляется ощущение "прилива сил", сокращается потребность в дневном сне, улучшается процесс засыпания ночью, препарат стимулирует легкое и комфортное пробуждение утром. При этом отсутствуют признаки непродуктивной когнитивной деятельности ("скачки мыслей"). Фонтурацетам приводит к выраженному снижению показателей астении в течение 1-го месяца терапии, дальнейшее применение на протяжении 2–3 мес позволяет снизить/добиться полного регресса

выраженности всех подтипов астении до значений, близких к нормальным [19]. Пролонгированный эффект действия препарата через 1 мес после завершения его приема делает терапию астенических состояний еще более эффективной, что особенно значимо в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, поскольку высокая терапевтическая эффективность препарата позволяет уменьшать фармакологическую нагрузку на пациента и снижать риск полипрагмазии [20]. Будучи эффективным антиастеническим препаратом, Актитропил, обладая выраженным психостимулирующим действием, не имеет побочных эффектов в виде психомоторного возбуждения и/или нарушений сна при корректном приеме, не вызывает привыкания, хорошо переносится больными, не требует возрастной коррекции дозы. Ни в одном из клинических исследований не возникало значимых побочных эффектов, требующих отмены препарата. Рекомендован прием препарата до 15:00, так как при приеме после этого времени возможно появление бессонницы.

Другие возможности применения Актитропила

Фонтурацетам в эксперименте предупреждал развитие судорог, в клинической практике снижал эпилептиформную активность головного мозга, что делает перспективным его применение у пациентов с повышенной судорожной активностью [7, 21]. Препарат имеет выраженные анксиолитические и антидепрессантные эффекты, что также существенно увеличивает возможности его применения, например у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами в составе комплексной терапии [14]. Наличие полирецепторных механизмов действия, особенно на холинергические и дофаминовые рецепторы, делает возможным изучение применения препарата Актитропил у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона и деменции различного генеза.

Заключение

Нейромодуляция как основа нейропротекции – современная терапевтическая стратегия, которая позволяет максимально повысить адаптацию нейрона к различным патологическим факторам, она может быть применима в качестве «агента, модифицирующего заболевание» для задержки и даже остановки прогрессирования повреждения нейрона [5, 22]. Фармакологическая интервенция включает модуляцию рецепторов и нейромедиаторов, антиоксидантный стресс и противовоспалительные реакции, для ее осуществления должны использоваться препараты с высокой степенью эффективности, безопасности, обладающие доказанной нейромодуляторной активностью. Актитропил – препарат нового класса нейротропных лекарственных средств, обеспечивающих соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния ЦНС путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы, который может решить многие

проблемы в терапии заболеваний нервной системы, но эти выводы требуют дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Список литературы

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Neurology* 2021 Oct;20(10):795-820.
2. Отчет главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения города Москвы профессора Шамалова Н.А. Москва, 20 мая 2020 г.
3. Путилина М.В., Теплова Н.В. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 472 с.
4. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач* 2012;4:69-73.
5. IntechOpen. Introductory chapter: Concept of neuroprotection – a new perspective. In: *Neuroprotection*. Chang RCC, Ho YS, editors. Published 2019 Mar 27. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66420> Accessed 2022 Mar 22.
6. Biktimirov A, Pak O, Bryukhovetskiy I, Sharma A, Sharma HS. Neuro-modulation as a basic platform for neuroprotection and repair after spinal cord injury. *Progress in Brain Research* 2021;266:269-300.
7. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансдачи. *Атмосфера. Нервные болезни* 2007;4:22-6.
8. Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Капица И.Г., Воронина Т.А., Ковалев Г.И. Влияние скополамина и ноотропного препарата фенотропила на рецепторы нейромедиаторов мозга крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). *Нейрохимия* 2011;28(2):130-41.
9. Тюренков И.Н., Багметов М.Н., Елишина В.В. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пирацетама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2007;70(2):24-9.
10. Бельская Г.Н., Деревянных Е.А., Макарова Л.Д., Крылова Л.Г., Попов Д.В. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга. *Атмосфера. Нервные болезни* 2005;1:25-8.
11. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005;105(5):63-4.
12. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Бардукова Е.А., Доренская О.В., Соловьева А.В. Эффективность фенотропила при хронической ишемии головного мозга. *Клиническая неврология* 2008;4:34-8.
13. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач* 2012;7:24-8.
14. Багирь Л.В., Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Костенко Е.В., Маневич Т.М., Матвиевская О.В. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Consilium Medicum* 2006;8:2-7.
15. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Ковальчук И.В., Стоянова Е.Г., Высоцкая М.Л., Мелихова Е.В., Ильинен Е.В. Влияние фенотропила на степень восстановления пациентов после перенесенного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(12-2):38-40.
16. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера. Нервные болезни* 2004;3:28-32.
17. Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология* 2010;1:30-5.

18. Министерство здравоохранения РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актитропил. Доступно по: https://grfs.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=9814122b-5212-4835-99fa15b196482c6&t= Ссылка активна на 22.03.2022.
19. Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Федотова А.В. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(12):104-11.
20. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. Лечебное дело 2019;4:7-14.
21. Ахалкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил. В сб.: XI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" (19-23 апреля 2004). Тезисы докладов. М., 2004: 70.
22. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(11):58-63.

Effective Neuromodulation as a Basis for State-of-the-Art Neuroprotection in the Treatment of Vascular Disorders of the Nervous System

M.V. Putilina

Neuroprotection based on neuromodulation is an up-to-date therapeutic strategy that maximizes neuronal adaptation to various pathological agents. It can be used as a "disease-modifying agent" that can slow or even stop the progression of neuronal injury. Actitropil is a drug agent from a novel class of neurotropic drugs that provide an appropriate restructurization (correction) of the functional state of the central nervous system due to its non-specific effects on various neurotransmitter systems. Actitropil, a multiple action drug, has various evidence-based clinical effects, including nootropic, neuroprotective, metabolic, anorectic, psychostimulant, antiasthenic, immunostimulating, anxiolytic as well as antidepressant, anticonvulsant, adaptogenic, and analgesic effects; it also improves peripheral circulation, allowing its use as a first-line treatment for various disorders of the nervous system.

Key words: neuroprotection, neuromodulation, stroke, chronic cerebral ischemia, asthenia, post-COVID syndrome, Actitropil.

НОВЫЕ ТРОПЫ ДЛЯ НЕЙРОНОВ

НООТРОПЫ СОЗДАНЫ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
СВЯЗЕЙ МЕЖДУ НЕЙРОНАМИ МОЗГА

УЛУЧШЕНИЕ ПАМЯТИ И ВНИМАНИЯ¹

ЗАЩИТА ПРИ ГИПОКСИИ И ИШЕМИИ¹

ВОССТАНОВЛЕНИЕ В ПЕРИОД СТРЕССА²

ПОВЫШЕНИЕ РАБОТОСПОСОБНОСТИ³



Форма выпуска:
Актитропил таблетки 100 мг № 30

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Федин А.И., Амчславская Е.В., Красноперов Е.Н., Белопасова А.В. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. Атмосфера. Нервные болезни. 2010; 3: 22-30.

2. Инструкция по применению препарата Актитропил.

3. Ахопкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахалкин Р.В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. Атмосфера. Нервные болезни. 2004; 3: 28-32.

Реклама

АО «Фармстандарт» 141701, г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д. 5Б
Тел./факс: +7 (495) 970 00 30/32

Веб-сайт: www.pharmstd.ru

phs Фармстандарт

Церебролизин®

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.



- нейротрофическая активность
- нейропротекция
- метаболическая регуляция
- функциональная нейромодуляция

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

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Церебролизин®.

Регистрационный номер: П N013827/01; торговое наименование препарата: Церебролизин®; лекарственная форма: раствор для инъекций; состав: 1 мл раствора содержит: действующее вещество: Церебролизин® концентрат (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиней) 215,2 мг; вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода для инъекций; показания к применению: болезнь Альцгеймера; синдром когнитивных нарушений различного генеза, включая деменцию; хроническая цереброваскулярная недостаточность (хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия); ишемический инсульт; черепно-мозговая травма; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам; способ применения и дозы: применяют в виде инъекций: внутримышечно (до 5 мл) и внутривенно (до 10 мл). Дозы от 10 мл до 50 мл рекомендуется вводить только посредством медленных внутривенных инфузий; дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного (подробнее см. в инструкции по медицинскому применению); противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата; тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; с осторожностью применяют препарат при аллергических диатезах, заболеваниях эпилептического характера, в том числе при генерализованной эпилепсии; побочное действие: редко: слишком быстрое введение препарата может привести к головокружению; очень редко: покраснение, зуд, жжение в месте введения (полный перечень побочных реакций приведен в инструкции по медицинскому применению); условия отпуска: отпускают по рецепту; наименование держателя регистрационного удостоверения: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Обербурггау 3, 4866 Унтрах ам Аттерзее, Австрия; организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»: 107061, Россия, г. Москва, Преображенская площадь, д. 8; тел.: (495) 933-8702; DrugSafety.ru@everpharma.com.

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Церебролизин®.

1. В 2021 году препарат Церебролизин® признан победителем специальной номинации оргкомитета XXI Всероссийского конкурса «Платиновая уния», <https://amc01.ru>
2. В 2021 году на фармацевтической премии «Зеленый крест» препарат Церебролизин® признан победителем «Бренд года» в отдельной номинации, <http://green-cross.ru>



QUALITY FROM AUSTRIA



ПЛАТИНОВАЯ УНИЯ®



БРЕНД ГОДА®



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933-87-02
E-mail: info.ru@everpharma.com
<http://cerebrolysin.ru>

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама CERE/6/5/2022/04-1