

АДТИ *14/8*
APP DEFENSE MORTAL
#2 2022
INV 12

ISSN 2226-0757

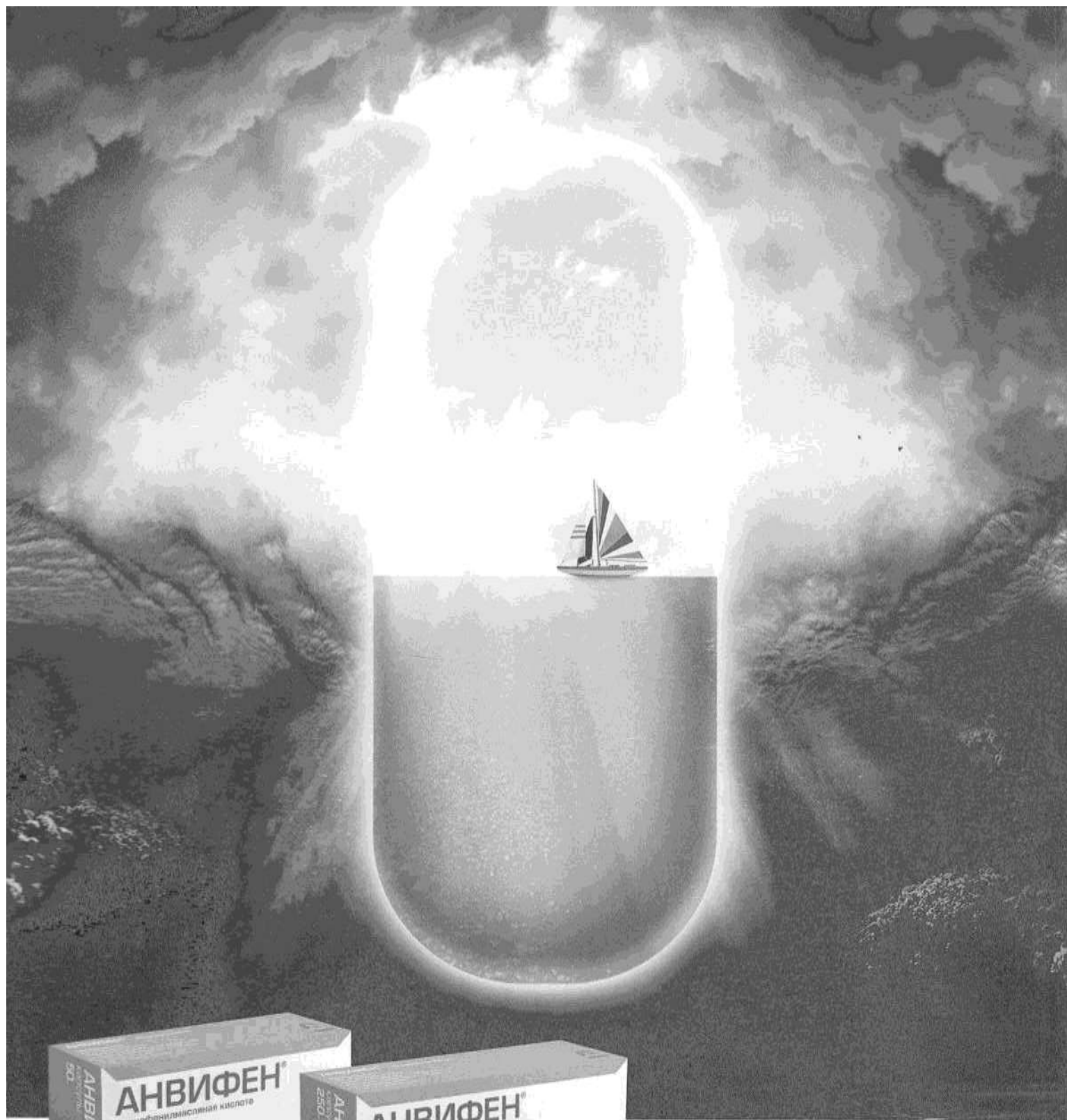
НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



АТМОСФЕРА
Atmosphere




ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ



АНВИФЕН®

Препарат аминоксилоты в капсулах с ноотропным и противотревожным действием¹

-  Способствует улучшению умственной работоспособности (внимание, память, скорость реакции)¹
-  Помогает уменьшению проявления астении, повышению интереса и мотивации¹
-  Способствует снижению чувства тревоги, нормализует сон¹

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Анвифен® от 25.05.2020.
РУ Анвифен — ЛСР-006779/09 от 25.05.2020. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для конференций.
Реклама

 **РАФАРМА**

Содержание

Главный редактор

С.Н. Иллариошкин (Москва)

Заместители главного редактора

И.В. Литвиненко (Санкт-Петербург)

М.Ю. Мартынов (Москва)

М.М. Танащян (Москва)

Ответственный секретарь

С.А. Ключников (Москва)

Редакционный совет

Л.И. Волкова (Екатеринбург)

Е.И. Гусев (Москва)

З.А. Залялова (Казань)

С.В. Котов (Москва)

О.С. Левин (Москва)

С.А. Лихачев (Минск)

В.В. Машин (Ульяновск)

В.А. Михайлов (Санкт-Петербург)

М.Р. Нодель (Москва)

М.М. Одинак (Санкт-Петербург)

П.И. Пилипенко (Новосибирск)

М.А. Пирадов (Москва)

С.В. Прокопенко (Красноярск)

М.В. Путилина (Москва)

А.А. Скоромец (Санкт-Петербург)

А.И. Федин (Москва)

Н.В. Федорова (Москва)

К.Р. Чаудури (Лондон)

Н.Н. Яхно (Москва)

Выпускающий редактор

Г.В. Ходасевич

Корректор

К.И. Семенов

Обработка иллюстраций

Н.В. Тимирязева

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

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

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Учредитель/издатель:

ООО "Издательское предприятие "Атмосфера".

Почтовый адрес издательства:

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

Сайт: <http://atm-press.ru>**Журнал "Нервные болезни"**

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-70245 от 30 июня 2017 г.

Адрес редакции: 125367, Москва,

Волоколамское шоссе, 80, ФГБНУ НЦН.

Тел.: +7 (495) 490-20-43.

E-mail: klyushnikov@neurology.ru

По вопросам подписки обращаться

по e-mail: atm-press2012@ya.ru

По вопросам размещения рекламы обращаться

по e-mail: atm-press2012@ya.ru

Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море":

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

<http://www.группаморе.рф/>

Тираж 6000 экз. Цена свободная

© 2022 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

- От редакции **3** Поздравляем С.Н. Иллариошкина с избранием академиком Российской академии наук
- Актуальные вопросы неврологии **4** Нарушения обоняния на фоне COVID-19; клиничко-нейровизуализационный анализ
А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова, Р.Н. Коновалов, М.М. Танащян
- 8** История одного пациента: от дебюта болезни Паркинсона до инвазивных методов лечения
А.А. Тимофеева, А.С. Агафьина, А.А. Скоромец
- Клинический опыт **18** Кожно-симпатические вызванные потенциалы при мультисистемной атрофии
М.Н. Андреев, П.А. Федин, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин
- 22** Клиничко-психофизиологические проявления математической тревожности
Л.С. Чутко, Е.А. Яковенко, С.Ю. Сурушкина, Т.И. Анисимова, Д.В. Чередниченко
- 28** Своевременная диагностика и рациональная терапия цереброваскулярных заболеваний в рамках современной стратегии первичной и вторичной профилактики инсульта
С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев
- 38** Амантадин на ранней стадии болезни Паркинсона
А.В. Карабанов, В.В. Полещук, С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская
- Лекции **42** Влияние алкоголя на нервную систему, работоспособность и творчество
Л.П. Соколова, Е.В. Старых
- Клинический разбор **50** Комбинированный подход к лечению резидуальной хронической субдуральной гематомы у пациента с осложненным кардиологическим анамнезом
И.В. Цымбал, М.С. Семенов, Л.Т. Лепсверидзе, В.В. Ковалев, М.С. Аронов, Н.М. Круглыков, К.О. Исаев
- 56** ТМС-индуцированная головная боль
И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

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. Illarioshkin (Moscow)

Deputy Editor-in-Chief

I.V. Litvinenko (St. Petersburg)

M.Yu. Martynov (Moscow)

M.M. Tanashyan (Moscow)

Executive Editor

S.A. Klyushnikov (Moscow)

Editorial Board

L.I. Volkova (Ekaterinburg)

E.I. Gusev (Moscow)

Z.A. Zalyalova (Kazan)

S.V. Kotov (Moscow)

O.S. Levin (Moscow)

S.A. Likhachev (Minsk)

V.V. Mashin (Ulyanovsk)

V.A. Mikhailov (St. Petersburg)

M.R. Nodel (Moscow)

M.M. Odinak (St. Petersburg)

P.I. Pilipenko (Novosibirsk)

M.A. Piradov (Moscow)

S.V. Prokopenko (Krasnoyarsk)

M.V. Putilina (Moscow)

A.A. Skoromets (St. Petersburg)

A.I. Fedin (Moscow)

N.V. Fedorova (Moscow)

K.R. Chaudhuri (London)

N.N. Yakhno (Moscow)

Technical Editor

G.V. Khodasevich

Corrector

K.I. Semenov

Processing of Illustrations

N.V. Timiryazeva

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

Responsibility for the content of advertising, advertisers are.

Founder/publisher: LLC "Atmosphere".

Postal address of publisher:

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

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

The journal "Nervous Diseases"

Certificate of registration of mass media

PI № FS77-70245 on June 30, 2017

Editorial Office: 125367, Moscow,

Volokolamsk highway 80, FSBSI SCN.

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"

- Editor's Note** 3 Congratulations to S.N. Illarioshkin on Receiving a Title of Academician of the Russian Academy of Sciences
- Topics of Interest in Neurology** 4 Olfactory Dysfunctions in COVID-19: Clinical and Neuroimaging Analysis
A.A. Raskurazhev, P.I. Kuznetsova, R.N. Kononov, and M.M. Tanashyan
- 8 From the Onset of Parkinson's Disease to Invasive Treatment Methods: a Case Report
A.A. Timofeeva, A.S. Agafina, and A.A. Skoromets
- Clinical Experience** 18 Sympathetic Skin Responses in Multiple System Atrophy
M.N. Andreev, P.A. Fedin, E.Yu. Fedotova, and S.N. Illarioshkin
- 22 Clinical and Psychophysiological Manifestations of Mathematics Anxiety
L.S. Chutko, E.A. Yakovenko, S.Yu. Surushkina, T.I. Anisimova, and D.V. Cherednichenko
- 28 Early Diagnosis and Rational Treatment of Cerebrovascular Diseases as Part of Contemporary Strategy of Primary and Secondary Stroke Prevention
S.A. Zhivolupov and I.N. Samartsev
- 38 Amantadine in Early-stage Parkinson's Disease
A.V. Karabanov, V.V. Poleshchuk, S.N. Illarioshkin, and I.A. Ivanova-Smolenskaya
- Lectures** 42 The Influence of Alcohol on Nervous System, Working Capacity, and Creativity
L.P. Sokolova and E.V. Starykh
- Case Report** 50 Combined Treatment of Residual Chronic Subdural Hematoma in a Patient with Complicated Cardiovascular History
I.V. Tsybal, M.S. Semenov, L.T. Lepsveridze, V.V. Kovalev, M.S. Aronov, N.M. Kruglyakov, and K.O. Isaev
- 56 TMS-induced Headache
I.S. Bakulin, A.G. Poydasheva, A.Kh. Zabirova, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, and M.A. Piradov

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

Поздравляем С.Н. Иллариошкина с избранием академиком Российской академии наук



Редакция журнала "Нервные болезни" поздравляет главного редактора нашего журнала, заместителя директора по научной работе ФГБНУ "Научный центр неврологии", директора Института мозга ФГБНУ "Научный центр неврологии", президента Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, профессора *Сергея Николаевича Иллариошкина* с присвоением высокого звания *академика Российской академии наук*. В этом решении Академии нашел достойное отражение значительный вклад Сергея Николаевича в отечественный научный, лечебный, организационный и учебный процесс в области нейродегенеративных и наследственных заболеваний центральной нервной системы, двигательных расстройств, экспериментальной неврологии и других разделов медицины.

Мы гордимся тем, что наш журнал долгие годы возглавляет ученый со столь разносторонними интересами, человек энциклопедических знаний и большой труженик. Желаем Сергею Николаевичу новых открытий в его исследовательской работе, успехов в организационной деятельности, крепкого здоровья и широких горизонтов.

Нарушения обоняния на фоне COVID-19: клиничко-нейровизуализационный анализ

А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова, Р.Н. Коновалов, М.М. Танащян

Потеря обоняния (аносмия) у больных COVID-19 стала одним из характерных признаков этой патологии. Нейронные корреляты anosмии и ее коррекции до сих пор не изучены. Авторами проведено комплексное клиничко-нейровизуализационное обследование (в том числе функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) головного мозга по оригинальной обонятельной парадигме) 3 пациентов, перенесших COVID-19, с разной степенью восстановления обоняния. Отмечены различные паттерны активации в ответ на обонятельную парадигму. Только у 1 больного (с полным восстановлением обоняния) отмечена активация левой лобной верхней извилины, правой постцентральной извилины, правой затылочной средней извилины при отсутствии активации орбитофронтальной коры. У 2-го пациента на фоне сохранного обоняния активации на фМРТ не было, так же как и у 3-го пациента (с персистирующей anosмией). Представленная серия случаев демонстрирует определенный паттерн активации на фМРТ в ответ на обонятельные стимулы без вовлечения орбитофронтальной области. Отсутствие активации на фМРТ у больного с субъективной нормосмией может свидетельствовать о замедленных механизмах восстановления обоняния. Потенциальной модальностью коррекции нарушений обоняния может служить использование нейротрофических препаратов (например, Церебролизина), однако это требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: COVID-19, anosмия, функциональная магнитно-резонансная томография, Церебролизин.

Введение

В декабре 2019 г. в Ухане, провинция Хубэй (КНР), вспыхнула новая респираторная вирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) с возможностью передачи от человека к человеку [1]. К июлю 2022 г. распространенность инфекции во всем мире достигла 54 790 1157 зарегистрированных случаев заболевания, из них 6 339 899 летальных исходов (данные с сайта Всемирной организации здравоохранения на 6 июля 2022 г.) [2]. Основными первичными клиническими проявлениями COVID-19 служат повышение температуры тела, кашель, одышка, а также признаки поражения легких по типу "матового стекла" (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки) [3].

На сегодняшний день известно, что при развитии инфекционно-токсического синдрома в результате заражения COVID-19 также происходит поражение периферической и центральной нервной системы (ЦНС). Учитывая широкое отражение и описание симптомов заболевания в средствах массовой информации, пациенты стали больше обращать внимание в том числе на такие его проявления, как гипосмия или anosмия [4–6].

По данным разных исследователей, нарушения обоняния на фоне новой коронавирусной инфекции

(SARS-CoV-2) возникают в 68% случаев. На поверхности вируса SARS-CoV-2 находится белок S1, который взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) на поверхности различных клеток-хозяев. В норме этот рецепторный фермент превращает ангиотензин II в ангиотензин I, он неспецифичен для тканей и обнаруживается в легких, почках, жировой ткани, щитовидной железе, что отчасти объясняет наиболее тяжелое течение и наибольшую распространенность последствий перенесенной инфекции среди больных с избыточной массой тела, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом и др. [7, 8].

Рецептор ACE2 также обнаружен в нервной системе, чем может объясняться прямой или косвенный путь его воздействия на нервную систему. Учитывая особенности строения обонятельной системы человека, включающей обонятельный эпителий, обонятельные луковицы, обонятельный нерв, существует мнение, что через решетчатую пластинку коронавирусы могут попадать в ЦНС.

Нарушения обоняния и вкуса были частым симптомом новой коронавирусной инфекции у 417 пациентов в многоцентровом европейском исследовании, включавшем 12 стран (Франция, Испания, Бельгия, Италия и др.), причем 85,6% больных жаловались на потерю обоняния и 88% – на потерю вкуса. Эти симптомы были выраженными и часто встречались у женщин ($p = 0,001$). Авторы исследования выдвигают важнейший постулат: внезапное развитие anosмии и/или дисгевзии следует расценивать как симптом SARS-CoV-2 [9].

Нами проведено пилотное исследование феномена anosмии с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) на разных этапах восстановления обоняния у пациентов, перенесших COVID-19.

ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

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

Полина Игоревна Кузнецова – канд. мед. наук, науч. сотр. 1-го неврологического отделения.

Родион Николаевич Коновалов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевой диагностики.

Маринэ Мовсесовна Танащян – докт. мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора по научной работе.

Контактная информация: Кузнецова Полина Игоревна, angioneurology@gmail.com

Материал и методы

В исследование были включены 3 пациента (возраст 30–34 года) с лабораторно подтвержденной (по данным полимеразной цепной реакции и определению уровня антител к SARS-CoV-2) новой коронавирусной инфекцией. В период развернутых клинических проявлений у больных субъективно выявлялась тотальная anosmia. Для оценки степени гипосмии нами был выбран самостоятельный мини-опросник по обонянию (Self-reported Mini Olfactory Questionnaire, Self-MOQ) (таблица) [10].

У пациента № 1 отмечалось субъективное полное восстановление обонятельной функции (0 баллов по Self-MOQ). У пациента № 2 субъективно отмечено частичное восстановление обонятельной функции (ощущал запахи кофе, жженого сахара, однако не различал запахи цветов, духов) на 80-й день от развития острой инфекционной симптоматики (3 балла по Self-MOQ). У пациента № 3 наблюдалась субъективная полная anosmia (60 дней после появления симптомов) (5 баллов по Self-MOQ).

Протокол фМРТ. Обследование проводилось на МРТ-сканере Siemens Magnetom Prisma 3.0T. Протокол включал следующие режимы: T2-взвешенные изображения (для исключения структурных повреждений головного мозга), T1-MPRAGE (получение анатомических данных для последующего наложения функциональных данных), T2*ГРЭ (градиентное эхо в аксиальной проекции для изображения функциональной активации).

Протокол парадигмы фМРТ. Для исследования использовали шприц (100 мл), вместо иглы присоединяли эластичную трубку (длиной 100 см), к другому концу которой возле ноздрей испытуемого прикрепляли носовую канюлю. Внутри шприца помещали ватный диск, смоченный эссенцией лаванды. Пациентов просили с закрытыми глазами дышать через нос в расслабленном состоянии, не делая форсированных вдохов и движений, не анализируя наличие или отсутствие запахов. Исследователь находился в кабине МРТ и по сигналу нажимал на поршень шприца, подавая под давлением воздух с запахом лаванды (длительность подачи 20 с), затем по сигналу подачу прекращали и набирали воздух в шприц. Затем цикл повторялся, всего было выполнено 4 цикла по 40 с.

Анализ данных фМРТ. Данные оценивали с использованием пакета статистической обработки SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Великобритания) для MATLAB (версия R2021A). Объемы функциональных данных были усреднены и линейно коррелированы с анатомическим файлом (относительно стандартного координатного пространства MNI (Montreal Neurological Institute – Монреальский неврологический институт)). Данные представлены в виде цветных карт, наложенных на анатомическое представление, те же самые данные представлены в цифровом формате с указанием зоны активации (ее объем и координаты в стереотаксическом пространстве MNI). Груп-

Самостоятельный мини-опросник по обонянию (Self-MOQ) (адаптировано из [9])

Вопрос	Количество баллов (за каждый положительный ответ)
В парфюмерном магазине я едва ощущаю ароматы	1
Я не чувствую запаха кофе и свежеспеченного хлеба	1
В цветочном магазине я не ощущаю запахов	1
На месте дорожных работ не чувствую запаха битума	1
Не распознаю запаха только что скошенной травы	1

повой анализ не проводился. Используемое программное обеспечение: xView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) и MRICroGL 1.2.20210317.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ "Научный центр неврологии".

Результаты

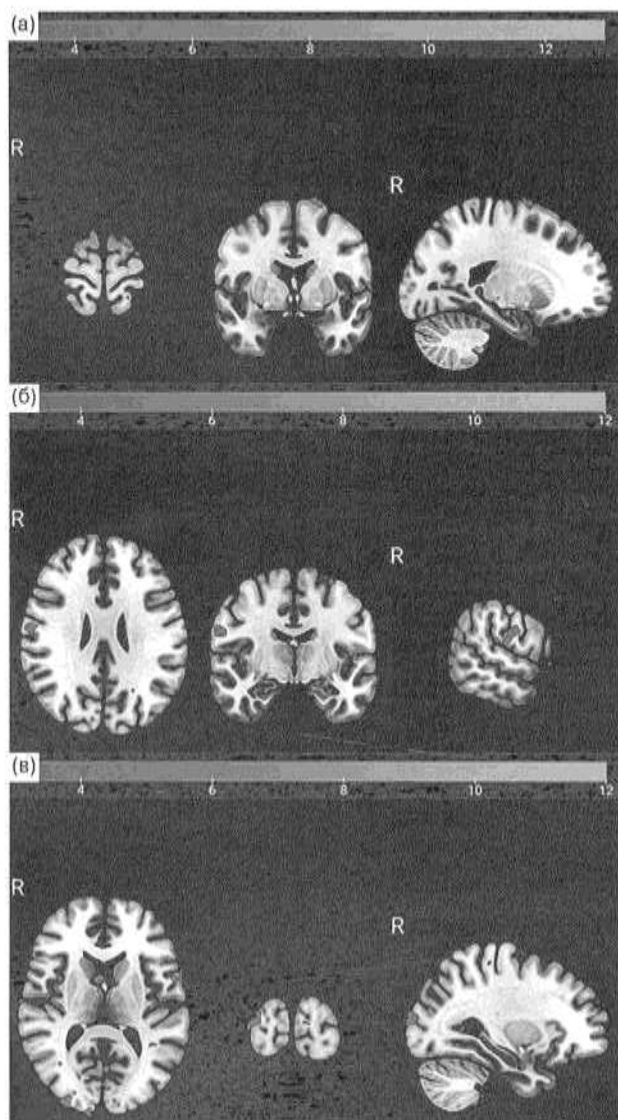
По данным фМРТ головного мозга структурных или сигнальных аномалий (включая обонятельные луковицы и борозды) выявлено не было. Карты активации по данным BOLD-сигнала (BOLD – blood oxygen level dependency (зависящий от уровня кислорода крови)) (с помощью описанной обонятельной парадигмы) были объединены с многоплоскостными T1-взвешенными изображениями у пациента № 1 (рисунок).

Зоны активации отсутствовали в области орбитофронтальной коры (ОФК) (как наиболее ожидаемой), в то время как в области левой верхней лобной извилины наблюдалось увеличение сигнальных характеристик, как и в области постцентральной извилины (справа, поле Бродмана 4), средней затылочной извилины и клина (справа, поле Бродмана 18) (см. рисунок). У пациентов № 2 и № 3 не отмечалось какой-либо значительной активации кластеров при обонятельной стимуляции.

Обсуждение

Патобиология развития нарушений в обонятельной сфере чрезвычайно многообразна и включает в себя спектр от ольфакторных галлюцинаций, частичной и полной anosмии до какосмии и дисгевзии. Поиск механизмов развития актуален для понимания точек приложения в терапии данных нарушений. Учитывая короткий период наблюдений за пациентами с постковидными обонятельными девиациями, даже небольшие исследования по этой тематике представляют собой актуальную тему для дискуссии.

На момент непосредственного выполнения описанного исследования в международных базах данных нами было найдено лишь 1 наблюдение, в котором отмечалось отсутствие активации ОФК у пациента с нарушениями



Данные пациента № 1: а – активация левой лобной верхней извилины в ответ на обонятельный стимул (корреляционное значение $p = 0,001$); б – активация правой постцентральной извилины (поле Бродмана 4) в ответ на обонятельный стимул (корреляционное значение $p < 0,001$); в – активация правой средней затылочной извилины в ответ на обонятельный стимул (корреляционное значение $p = 0,001$).

обоняния и вкуса, связанными с COVID-19 [6]. К настоящему времени опубликованы результаты сравнительного исследования нейровизуализационных характеристик (в том числе обонятельной фМРТ) у пациентов с COVID-ассоциированной обонятельной дисфункцией и у больных, у которых дизосмия была связана с иными инфекционными патологиями [11]. В этой работе была отмечена более выраженная тригеминосенсорная активация у пациентов с COVID-19 при отсутствии значимых изменений в работе ОФК и энторинальной коры.

Если говорить о патогенезе обонятельных расстройств на фоне COVID-19, то следует признать недостаточными наши представления об этом вопросе. К потенциальным

мишеням патологического процесса относятся обонятельный эпителий и обонятельная луковица. Важность прикладных исследований в этом направлении подчеркивается отсутствием на сегодняшний день эффективной терапии нарушений обоняния. Возможные методики лечения anosмии включают местное применение глюкокортикостероидов и "обонятельные тренировки" (smell training) [12], однако их действенность в условиях реальной клинической практики остается неясной. Поскольку известно, что чувствительные обонятельные нейроны способны к регенерации, потенциальным терапевтическим агентом могут служить препараты, обладающие нейротрофическим действием. Так, в исследовании С. Jia et al. была продемонстрирована роль цилиарного нейротрофического фактора (ciliary neurotrophic factor, CNTF) в потенцировании нейрогенеза обонятельного эпителия [13]. CNTF входит в состав такого широко используемого в комплексной терапии цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, а также травматических поражений ЦНС препарата, как Церебролизин.

В 2021 г. было проведено интервенционное пилотное исследование, посвященное оценке лечения anosмии после перенесенной новой коронавирусной инфекции с помощью Церебролизина. Случайная выборка включала 100 пациентов (от 20 до 60 лет) с остро развившейся гипосмией/аносмией и/или гипогевзией/агевзией после перенесенной коронавирусной инфекции, симптомы которой сохранялись до начала исследования. Оценку нарушения функции проводили по наличию на 30-й или 60-й день anosмии/агевзии. Терапия включала в себя внутримышечное введение 10 мл препарата (1 мл содержит 215,2 мг Церебролизина) 1 раз в день 5 раз в неделю на протяжении 1 мес (всего 20 введений). Наличие вышеуказанных симптомов оценивали с помощью опросника NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey – Национальное исследование состояния здоровья и питания населения) [14]. В настоящее время основные результаты исследования еще не опубликованы, однако, базируясь на представленных выше соображениях, можно говорить о том, что использование препаратов, содержащих CNTF (в том числе Церебролизина), является оправданным направлением для дальнейших клинических исследований.

Представленная нами серия случаев активации участков головного мозга, визуализируемой с помощью фМРТ, может не быть связана с клиническим восстановлением обоняния. У пациента № 1 имело место полное выздоровление и усиление BOLD-сигнала в нескольких областях, в то время как у пациента № 2 (с частичным выздоровлением) не наблюдалось значительной кластерной активации, а у пациента № 3 ее не было отмечено совсем. Это может означать отсроченный ответ на фМРТ у пациентов с субъективным ощущением запаха и требует проведения дальнейших когортных исследований.

Заключение

Существующие на сегодняшний день данные о механизмах поражения органа обоняния человека на фоне новой коронавирусной инфекции противоречивы [15]. Авторы не пытались ответить на эти вопросы, а лишь ограничились исследованием самого феномена anosмии, а также особенностей ответа на предъявляемые стимулы (по данным фМРТ) на разных этапах восстановления ольфакторной функции после перенесенного COVID-19. Патогенетически оправданным представляется использование препарата Церебролизин в комплексной терапии расстройств обоняния у пациентов, перенесших COVID-19, однако требуются дальнейшие исследования в этом направлении (в том числе с использованием фМРТ).

Список литературы

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *The New England Journal of Medicine* 2020 Mar;382(13):1199-207.
2. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/> Accessed 2022 Jul 12.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* 2020 Apr;382(18):1708-20.
4. Marchese-Ragona R, Restivo DA, De Corso E, Vianello A, Nicolai P, Ottaviano G. Loss of smell in COVID-19 patients: a critical review with emphasis on the use of olfactory tests. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2020 Aug;40(4):241-7.
5. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020 Jun;58(3):299-301.
6. Ismail II, Gad KA. Absent blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging activation of the orbitofrontal cortex in a patient with persistent anosmia and cacogeusia after COVID-19 infection. *JAMA Neurology* 2021 May;78(5):609-10.
7. 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. Спецвыпуск*. 2020;120(8):58-64.
8. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2020 May;26(5):499-501.
9. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020 Aug;277(8):2251-61.
10. Zou L, Linden L, Cuevas M, Metasch M, Welge-Lüssen A, Hähner A, Hummel T. Self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ): a simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2020 Dec;130(12):E786-90.
11. Yildirim D, Kandemirli SG, Tekcan Sanli DE, Akinci O, Altundag A. A comparative olfactory MRI, DTI and fMRI study of COVID-19 related anosmia and post viral olfactory dysfunction. *Academic Radiology* 2022 Jan;29(1):31-41.
12. Ahmed AK, Sayad R, Mahmoud IA, El-Monem AMA, Badry SH, Ibrahim IH, Hafez MH, El-Mokhtar MA, Sayed IM. "Anosmia" the mysterious collateral damage of COVID-19. *Journal of Neurovirology* 2022 Mar;22:189-200.
13. Jia C, Oliver J, Gilmer D, Lovins C, Rodriguez-Gil DJ, Hagg T. Inhibition of focal adhesion kinase increases adult olfactory stem cell self-renewal and neuroregeneration through ciliary neurotrophic factor. *Stem Cell Research* 2020 Dec;49:102061.
14. NIH; U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Cerebrolysin for treatment of Covid-related anosmia and ageusia. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04830943?cond=anosmia+cerebrolysin&draw=2&rank=1#contactlocation> Accessed 2022 Jul 12.
15. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020;14(2):62-9.

Olfactory Dysfunctions in COVID-19: Clinical and Neuroimaging Analysis

A.A. Raskurazhev, P.I. Kuznetsova, R.N. Konovalov, and M.M. Tanashyan

The loss of sense of smell, or anosmia, is one of the specific features of COVID-19. Neuronal correlates of anosmia and its treatment have not been studied until now. The authors conducted a complex clinical and neuroimaging examination of 3 patients with the history of COVID-19 and different olfactory recovery rate with the application of functional magnetic resonance imaging (fMRI) of brain using an original olfactory paradigm. Different activation patterns were observed in response to the olfactory paradigm. Only 1 patient with complete olfactory recovery showed the activation of left superior frontal gyrus, right postcentral gyrus, and right middle occipital gyrus in the absence of orbitofrontal cortex activation. No activation was detected in the fMRI of the second patient with preserved olfaction, as well as in the third patient suffering from persistent anosmia. This case series demonstrated a certain activation pattern of fMRI in response to olfactory stimuli outside the orbitofrontal area. The absence of fMRI activation in a patient with subjective normosmia might suggest a delayed mechanism of olfactory recovery. The application of neurotrophic agents, e.g. Cerebrolysin, is a potential treatment modality, which requires further investigations.

Key words: COVID-19, anosmia, functional magnetic resonance imaging, Cerebrolysin.

История одного пациента: от дебюта болезни Паркинсона до инвазивных методов лечения

А.А. Тимофеева, А.С. Агафьина, А.А. Скоромец

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся неуклонным нарастанием симптомов и трансформацией клинической картины болезни по мере ее течения, что требует постоянной коррекции противопаркинсонической терапии. В статье представлена история болезни одного пациента, на примере которой изложены основные принципы диагностики и лечения БП на разных этапах ее развития: от выбора препарата для начала лечения до интраеюнального введения интестинального геля, содержащего леводопу и карбидопу (Дуодопа), с целью коррекции симптомов развернутых стадий БП. Также изложены современные международные критерии развернутых стадий заболевания и отбора пациентов для лечения инвазивными методами.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, развернутые стадии, моторные флуктуации, леводопа + карбидопа гель для интестинального введения.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное преимущественно с гибелью нейронов черной субстанции и проявляющееся хорошо известными моторными симптомами: гипокинезией, мышечной ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью. Заболевание многолико и не ограничивается только двигательными нарушениями, которые, безусловно, доминируют в клинической картине. Немоторные симптомы болезни – психические, вегетативные, сенсорные – не менее значимы и наиболее активно проявляются на развернутых стадиях заболевания. Эти же стадии характеризуются нарастанием и трансформацией моторных симптомов с развитием двигательных флуктуаций и дискинезий. В настоящее время нет реальных возможностей доказательно приостанавливать или замедлять прогрессирование БП, хотя существуют отдельные предварительные обнадеживающие экспериментальные и эпидемиологические данные о фармакологических и нефармакологических агентах и методах, имеющих указанную направленность действия. Они продолжают активно изучаться. В настоящее же время сотни тысяч пациентов в России и миллионы пациентов в мире постоянно нуждаются в эффективной симптоматической терапии для улучше-

ния их самочувствия и качества жизни, поддержания физической активности и трудоспособности. Трансформация клинической картины БП по мере ее развития требует постоянной коррекции дофаминергической терапии с учетом характера и выраженности симптомов БП и нежелательных явлений (НЯ) противопаркинсонических препаратов [1, 2].

Этапы диагностики заболевания и лечения пациента с БП, которые изложены ниже, отражают основные принципы ведения и возможности оказания помощи таким пациентам в современных условиях.

Пациент Ж., 51 год, стал отмечать неловкость и замедленность движений правой кисти, расцененные им как "слабость". Постепенно в течение 6 мес к нарушениям движения присоединился болевой синдром в области правого плечевого сустава, который стал доминировать в клинической картине. Пациенту был поставлен диагноз дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника (ДДЗП) с корешковым синдромом и назначено лечение глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами, которые вводились параартикулярно и перорально, а также миорелаксантами и витаминотерапией. Эффект от лечения был кратковременным. В течение последующего года замедленность и неловкость в правой кисти постепенно нарастали, появились микрография и замедленность письма, затруднение при игре на гитаре, а затем замедленность походки с подволакиванием правой ноги и общая замедленность движений. Болевой синдром в области правого плечевого сустава приобрел хронический характер. На очередном приеме у невролога пациенту был поставлен диагноз БП. От момента появления первых жалоб до установления диагноза БП прошло примерно 1,5 года.

Проведение дифференциальной диагностики на этапе ранних стадий БП нередко представляет собой проблему, несмотря на наличие современных четко сформулирован-

Алла Аркадьевна Тимофеева – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России.

Алина Сергеевна Агафьина – канд. мед. наук, зав. отделом доклинических и клинических исследований ГБУЗ "Городская больница № 40", Санкт-Петербург.

Александр Анисимович Скоромец – докт. мед. наук, профессор, акад. РАН, зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России.

Контактная информация: Тимофеева Алла Аркадьевна, timmma@mail.ru

ных диагностических критериев, в большинстве случаев помогающих в диагностическом процессе [3]. Наиболее часто БП на ранних стадиях приходится дифференцировать от эссенциального тремора, сосудистого, лекарственного и других видов паркинсонизма, нередко от острого нарушения мозгового кровообращения или депрессии. Однако при наличии выраженного болевого синдрома на первый план выходит дифференциальная диагностика между БП и ДДЗП с повреждением нервных корешков, артрозом плечевого или локтевого сустава. Длительное и малоэффективное лечение болевого синдрома той или иной локализации часто сопровождается поздно поставленным диагнозом БП. В подобных случаях в диагностике может помочь тщательно собранный анамнез и детальный неврологический осмотр. У пациента с дебютом БП нарушения движений предшествуют развитию болевого синдрома на несколько недель или месяцев, противовоспалительная терапия и прием миорелаксантов оказывают незначительный или быстро проходящий эффект. Болевой синдром при БП не имеет четкой локализации, не соответствует невральному или корешковому типу распределения, у пациента отсутствуют зоны гипестезии или гиперестезии; расстройства движений представлены гипокинезией с двигательным декрементом при отсутствии парезов, повышением тонуса во всех мышечных группах по экстрапирамидному типу. Следует отметить, что декремент, или истощаемость, движения является характерной и значимой в диагностическом отношении особенностью двигательных расстройств при БП. При страдании корешка, ассоциированного с ДДЗП, чувствительные расстройства соответствуют дерматому и предшествуют развитию двигательных нарушений, которые если и возникают, то соответствуют миотомному парезу и имеют все черты периферического, сопровождаясь снижением мышечного тонуса. Таким образом, дифференциальная диагностика между БП и осложнениями ДДЗП основывается на характере двигательных расстройств, наличии или отсутствии чувствительных нарушений, характере их распределения и очередности развития двигательных и чувствительных синдромов. Частое развитие болевого синдрома вертеброгенного происхождения, артрозов крупных суставов при БП, в том числе в дебюте заболевания, не является непосредственным проявлением болезни, а провоцируется, вероятно, мышечной ригидностью, ограничением амплитуды движений в пострадавших конечностях, нарушением физиологических паттернов движений [4].

Установление правильного диагноза БП является первым шагом на пути к эффективной помощи пациенту. Вторым шагом – это выбор препарата для начала лечения. В большинстве случаев лечение пациента с БП начинают сразу после установления диагноза, поскольку первые симптомы заболевания развиваются на этапе выраженного нейродегенеративного процесса с гибелью большей части клеток nigrostriарной системы [5]. Выбор препарата для на-

чала лечения определяется выраженностью симптомов паркинсонизма, возрастом пациента и состоянием его психических, прежде всего когнитивных, функций. В процессе подбора лекарственного средства следует учитывать не только его эффективность и переносимость, но и способность отдалять развитие флуктуаций моторных симптомов, уменьшать их выраженность у пациента в будущем. Именно поэтому препаратами выбора у лиц более молодого возраста (молже 65–70 лет) являются ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В) при легкой выраженности симптомов и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) и/или амантадины – при умеренной выраженности [6]. Проведенные исследования подтвердили меньший риск развития флуктуаций и дискинезий у пациентов, лечение которых было начато с использованием препаратов именно этих фармакологических групп, что особенно важно у пациентов более молодого возраста, поскольку они имеют большую вероятность развития флуктуаций и дискинезий в силу особенностей течения болезни в этом возрасте, а также большей длительности предстоящей жизни [1, 7, 8]. Кроме того, пациенты более молодого возраста имеют меньшее количество сопутствующих заболеваний и принимаемых для их лечения лекарственных средств, что способствует лучшей переносимости противопаркинсонических препаратов. При дебюте заболевания после 70 лет при легко выраженных симптомах паркинсонизма препаратами выбора также являются ингибиторы МАО-В, при более выраженных симптомах – препараты леводопы в малых дозах. Это связано с рядом обстоятельств: моторные флуктуации и дискинезии у лиц более старшего возраста, как правило, возникают реже и имеют меньшую выраженность, а количество сопутствующих болезней и принимаемых препаратов больше, что ухудшает переносимость противопаркинсонических средств. И препараты леводопы, имеющие лучший профиль переносимости при более высокой эффективности, играют в этом случае ключевую роль [9–11]. Кроме того, более высокая частота когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста увеличивает риск развития психотических осложнений, что также вынуждает подходить с большей осторожностью к назначению АДР и амантадинов в данной возрастной группе [1, 6]. При этом следует отметить, что у ряда пациентов старше 65–70 лет назначение указанных препаратов в малых и средних терапевтических дозах бывает весьма успешным при отсутствии выраженной соматической патологии и когнитивных расстройств, причем как в дебюте БП, так и позднее, в сочетании с препаратами леводопы.

Поскольку пациенту Ж. на момент установления диагноза было 53 года и у него отсутствовали когнитивные расстройства и сопутствующие заболевания, а симптомы паркинсонизма были достаточно выраженными, ему был назначен препарат из группы АДР – прамипексол пролонгированного действия (ПД) с постепенным пошаговым титрованием

ем сначала до 1,5 мг/сут однократно, а затем до 3 мг/сут, с положительным эффектом (1-я этапная точка титрования). Пациент отмечал улучшение, но расценивал его как недостаточное, хотя выраженность симптомов уменьшилась и повседневная деятельность пациента вернулась к прежнему уровню. Доза прамипексола была увеличена до максимальной – 4,5 мг/сут однократно в утренние часы, НЯ по-прежнему отсутствовали. С целью дальнейшего улучшения состояния, хотя симптомы паркинсонизма значительно регрессировали, к лечению был добавлен амантадина сульфат в дозе 400 мг/сут в 3 приема в первой половине дня. Сочетание препаратов двух фармакологических групп, в том числе АДР и амантадинов, до назначения леводопы является оправданным и соответствует современным рекомендациям лечения БП [6]. Однако у данного пациента препараты использовались в максимальной для прамипексола и субмаксимальной для амантадина дозах, что привело к развитию у него стойких зрительных галлюцинаций, которые сначала носили доброкачественный характер, но по прошествии нескольких недель стали сопровождаться снижением критики. На этом примере можно отчетливо видеть, что правильная постановка цели лечения, которой не должно являться полное устранение всех симптомов паркинсонизма (к чему стремился пациент Ж.), важна при выработке тактики терапии не менее, чем выбор конкретного препарата. Терапия должна компенсировать симптомы в такой степени, которая позволит пациенту осуществлять повседневную деятельность, возобновить социальную активность и работоспособность в комфортном и доступном для себя режиме. В начале болезни, в момент объявления диагноза очень важно правильно донести необходимую информацию до пациента и его родственников, объяснить цель лечения, обсудить ориентиры, к которым следует стремиться в процессе подбора терапии с целью избежать передозировки. Повторные индивидуальные беседы, привлечение к участию в школах для пациентов с БП не только важны в качестве психологической поддержки пациента, но и необходимы для выработки правильной тактики лечения, целью которой является максимально возможная эффективность с учетом долгосрочной перспективы отдаления развития моторных флуктуаций при отсутствии или минимальной выраженности НЯ лечения.

На этом этапе пациент Ж. был направлен в центр по лечению болезней экстрапирамидной системы кафедры неврологии ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России. На момент консультации актуальными являлись 2 проблемы – диагностическая и терапевтическая. Безусловно, столь ранние и стойкие галлюцинации у пациента с синдромом паркинсонизма требовали проведения дифференциальной диагностики между БП и деменцией с тельцами Леви (ДТЛ). Препараты, активизирующие дофаминергические рецепторы (АДР, амантадины), при

ДТЛ могут послужить пусковым фактором развития галлюцинаторного синдрома, который далее становится перманентным. Однако на момент осмотра у пациента отсутствовали деменция (являющаяся ключевым признаком этого мультисистемного заболевания), флуктуации когнитивных функций, внимания и уровня бодрствования и другие основные и подтверждающие признаки ДТЛ. В то же время психотические расстройства в виде зрительных галлюцинаций наряду с некоторыми другими немоторными симптомами столь типичны для БП, что их отсутствие, согласно современным диагностическим критериям, расценивается как "красный флажок" при установлении диагноза БП [3]. Нейровизуализационные методы исследования, включая наиболее современные, не позволяют дать однозначный ответ на вопрос, является ли данное заболевание БП или мультисистемной нейродегенерацией, в том числе ДТЛ. С учетом вышеперечисленного, БП представлялась нам наиболее вероятным диагнозом.

Более значимой проблемой было определение лечебной тактики. Первым шагом в лечении пациента с БП с доброкачественным галлюцинаторным синдромом является коррекция противопаркинсонической терапии. В настоящее время хорошо известно, что любой противопаркинсонический препарат может спровоцировать развитие психотических расстройств [1, 12]. Чаще галлюциноз развивается у пациентов, принимающих несколько препаратов для лечения БП, в этом случае показана постепенная отмена или снижение дозы препаратов в порядке, определяемом их галлюциногенным потенциалом. В большинстве случаев первыми отменяются антихолинэргические препараты, затем амантадины, далее при сохранении галлюцинаций следует снизить дозу или отменить АДР, затем ингибиторы МАО-В и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ); снижение дозы леводопы (но не отмена ее) возможно в последнюю очередь. Наш опыт многолетнего ведения пациентов свидетельствует о том, что в процессе борьбы за устранение психотических расстройств после отмены всех препаратов, не содержащих леводопу, нередко приходится увеличивать дозу леводопы для коррекции двигательных нарушений, неизбежно нарастающих при "ухуде" от части препаратов. Низкий психопатогенный потенциал леводопы в большинстве случаев позволяет это сделать без нарастания психотических расстройств.

Учитывая высокие дозы принимаемых пациентом Ж. препаратов, было решено поочередно снизить суточные дозы обоих препаратов: прамипексола – до 3 мг/сут, что соответствует средней терапевтической дозе, а амантадина – до 200 мг/сут в 2 приема (2-я этапная точка титрования). Коррекция дозы привела к уменьшению выраженности галлюцинаций, но вместе с тем к нарастанию двигательных нарушений. Особенность данного клинического случая заключается в том, что АДР вызывали у пациента более выраженную психотическую реакцию, чем аманта-

дины: снижение дозы прамипексола значительно уменьшило выраженность галлюцинаций, в то время как более низкий уровень амантадинов практически на них не сказался. Дальнейшее снижение доз принимаемых препаратов было невозможно из-за резкого нарастания симптомов паркинсонизма. Исходя из имеющихся данных, было принято решение добавить к лечению малые дозы леводопы и одновременно снизить дозу или отменить АДР и/или амантадины. Поскольку галлюцинаторный синдром значительно уменьшился, мы решили воздержаться от назначения антипсихотических средств.

Назначение леводопы – третий решающий шаг в лечении пациента с БП. Однозначных критериев для присоединения леводопы к проводимой терапии не существует. Исключением являются пожилой возраст пациента (старше 70 лет) и когнитивные нарушения у пациента любого возраста, о чем уже упоминалось выше. В этих случаях леводопа является препаратом выбора в силу своей наиболее высокой эффективности и хорошей переносимости по сравнению с другими противопаркинсоническими средствами. Леводопа может быть назначена лицам и более молодого возраста в случае выраженных моторных нарушений, клинически значимого функционального дефекта при недостаточной эффективности других препаратов и их комбинаций в переносимых пациентом дозах. То есть основанием для назначения препаратов леводопы должна быть не формальная оценка стадии БП или длительности заболевания (которая часто отсчитывается от момента установления диагноза, а не от появления первых симптомов), а выраженность симптомов паркинсонизма, эффективность и переносимость препаратов других фармакологических групп у каждого конкретного пациента. Препараты леводопы должны быть назначены не рано и не поздно: излишне раннее назначение не позволит полностью использовать потенциал других противопаркинсонических препаратов и отдалить развитие моторных флуктуаций, а запоздалое назначение сокращает “медовый” период, в течение которого леводопа приносит пациенту максимальную пользу без развития моторных осложнений [1, 13, 14]. Индивидуальный подход к каждому пациенту позволяет претворить в жизнь это сложное для выполнения правило.

С учетом выраженности моторных симптомов и недостаточной эффективности у пациента Ж. комбинации прамипексола и амантадина в переносимых, но не обеспечивающих полный регресс психотических расстройств дозах, было решено добавить к лечению препараты леводопы с постепенным их титрованием до дозы 300 мг/сут со снижением доз прамипексола и амантадина. Третья этапная точка титрования представляла собой следующую терапевтическую схему: леводопа/бенсеразид 100/25 мг 3 раза в день, прамипексол ПД 1,5 мг 1 раз утром, амантадина сульфат 100 мг 2 раза в день, утром и днем. На фоне данной схемы приема препаратов был отмечен регресс

двигательных нарушений при сохранении галлюцинаций, после чего к лечению был добавлен атипичный нейролептик кветиапин с постепенным титрованием дозы от 6,25 до 25 мг на ночь. Необходимость назначения антипсихотического препарата определялась тем, что дозы противопаркинсонических препаратов, которые не вызывали галлюцинаций, не обеспечивали компенсацию симптомов паркинсонизма. В процессе дальнейшего подбора терапии пациенту было выяснено, что устранить зрительные галлюцинации на фоне приема прамипексола не удастся. Пробная замена на другой препарат из группы АДР (ропинирол) также не дала положительного результата. При этом прием амантадинов не сопровождался нарастанием галлюцинаций. В результате пациенту была подобрана следующая схема приема лекарственных препаратов (4-я этапная точка титрования): леводопа/бенсеразид 100/25 мг 3 раза в день, леводопа/бенсеразид 100/25 мг – капсула с модифицированным высвобождением 1 раз на ночь, амантадина сульфат 100 мг 2 раза в день, кветиапин 25 мг на ночь, что привело к улучшению состояния пациента: уменьшилась выраженность моторных симптомов паркинсонизма, полностью регрессировали галлюцинации. Попытка отмены кветиапина в дальнейшем приводила к возобновлению зрительных галлюцинаций и иллюзий, поэтому был рекомендован его постоянный прием. На фоне данной схемы лечения пациент полностью сохранил способность к самообслуживанию, продолжил работать, перейдя на облегченный график, участвовать в жизни семьи и общаться с друзьями.

Примерно через 6 мес от начала приема препаратов леводопы пациент стал отмечать появление флуктуаций моторных симптомов, которые на начальном этапе были представлены феноменом истощения дозы, а через 3–4 мес – периодами “включения” и “выключения”. Такая трансформация клинической картины означала наступление развернутой стадии БП на фоне выраженного нейродегенеративного процесса с гибелью более 90% nigrostriарных нейронов [4, 14, 15]. Безусловно, развернутая стадия БП – неизбежный этап развития заболевания, но столь быстрое ее наступление у пациента Ж. после короткого, не превышающего 6 мес, “медового” периода свидетельствовало об относительно позднем назначении леводопы пациенту (хотя он начал ее принимать через 1,5 года от момента постановки диагноза). Данный факт позволяет предположить, что реальная длительность БП у пациента превышала предполагаемые 2–3 года. Это подтверждает правильность принятого решения о назначении ему препаратов леводопы, исходя не из формальной длительности болезни, а из выраженности моторных симптомов и необходимости купирования психотических расстройств. В то же время история этого пациента подтверждает тот факт, что позднее назначение леводопы не избавляет от развития флуктуаций. Более того, при позднем начале леводопа-

терапии флуктуации развиваются быстрее, чем на ранних стадиях БП, что согласуется с современным представлением об определяющей роли нейродегенеративного процесса в развитии флуктуаций.

Подбор терапии для лечения развернутой стадии – это 4-й ключевой шаг в ведении пациентов с БП. Развернутая стадия предполагает использование всех групп противопаркинсонических препаратов с учетом переносимости их пациентом. К лечению добавляют ингибиторы КОМТ и MAO-B, которые замедляют катаболизм дофамина и увеличивают длительность действия разовой дозы леводопы, АДР, амантадины, если они не принимались пациентом ранее; проводится также коррекция приема препаратов леводопы – увеличение частоты ее приема и/или повышение разовой дозы [6]. При подборе препаратов для лечения развернутых стадий БП следует стремиться к использованию минимально эффективных доз без их избыточной эскалации с учетом сложной поликомпонентной схемы лечения и особенностей самого заболевания (постепенного нарастания моторных флуктуаций и развития хореоформных дискинезий). С учетом этого пациенту был предложен 4-кратный прием препаратов леводопы в течение дня: сначала пациент принимал 500 мг леводопы в 4 приема, а затем 150 мг леводопы 4 раза в день, а также 1 капсулу леводопы/бенсеразида 100/25 мг перед сном, амантадин 100 мг 2 раза в день и кветиапин 25 мг перед сном (5-я этапная точка титрования). Самочувствие пациента улучшилось: уменьшилась флуктуация моторных симптомов при отсутствии инвалидизирующих дискинезий и психотических нарушений. Решение воздержаться на данном этапе от назначения ингибиторов катаболизма дофамина (КОМТ и MAO-B) было связано с опасениями спровоцировать развитие галлюцинаций, учитывая данные анамнеза, поскольку психопатогенный потенциал у этих препаратов выше, чем у леводопы. По этой же причине пациенту не был возобновлен прием АДР. Состояние пациента оставалось стабильным в течение 1 года: он продолжал работать, сохранял бытовую и интеллектуальную самостоятельность, активно участвовал в социальной жизни.

– Примерно через 1 год после коррекции терапии у пациента развился бред отношений, сопровождавшийся эпизодами психомоторного возбуждения легкой степени выраженности при отсутствии видимых провоцирующих моментов. Возможно, декомпенсация психических нарушений была связана с нарастающими трудностями при выполнении профессиональных обязанностей, нарастающим двигательным дискомфортом (в частности, пациента очень угнетало снижение качества игры на гитаре и пения). После консультации психиатра пациенту было рекомендовано постепенное увеличение дозы кветиапина до 125 мг/сут – 25 мг утром и 100 мг вечером. Пациенту полностью был отменен амантадин (6-я этапная точка титрования). Прием леводопы остался прежним. Психический статус пациента

стабилизировался. Пациент самостоятельно принял решение завершить профессиональную деятельность, продолжал принимать активное участие в делах семьи, в том числе в совместных многодневных путешествиях. На тот момент его возраст составлял 56 лет.

В течение последующего года флуктуации симптомов паркинсонизма нарастали: периоды "включения" сокращались, появились и усилились хореоформные дискинезии в туловище и конечностях, возросли симптомы периодов "выключения", появились эпизоды артериальной гипотонии, чаще после приема пищи в утренние часы. Психический статус оставался стабильным: деменция и галлюцинации отсутствовали. Нарастание симптомов требовало дальнейшей коррекции терапии. Прием ингибитора MAO-B разагилина не привел к улучшению состояния пациента, и к лечению был добавлен ингибитор КОМТ (энтакапон) в составе 3-компонентного препарата леводопа + карбидопа + энтакапон с положительным эффектом в виде сокращения периодов "выключения" без развития НЯ. С учетом появления инвалидизирующих дискинезий и стойкого регресса галлюцинозного и бредового синдромов, был возобновлен прием амантадина в дозе 300 мг/сут. Доза кветиапина была оставлена без изменения. На этот момент 7-я этапная точка титрования выглядела следующим образом: прием леводопы каждые 3 ч (леводопа 150 мг + карбидопа + энтакапон 3 раза, леводопа/бенсеразид 200/50 мг 1 раз, леводопа/бенсеразид 150/37,5 мг 1 раз в день, леводопа/бенсеразид 100/25 мг на ночь), амантадин 300 мг/сут в 3 приема, кветиапин 25 мг утром и 100 мг вечером. Общая доза леводопы с учетом коэффициентов пересчета в составе 3-компонентного препарата составила 1050 мг/сут.

В последующие 3,5 года пациент соблюдал указанный выше режим приема препаратов. Относительно стабильное самочувствие сохранялось в первые 12–14 мес, по прошествии которых флуктуации симптомов стали нарастать, несмотря на аккуратное соблюдение пациентом разработанной лекарственной схемы. Добиться улучшения самочувствия пациента путем изменения пероральной терапии не удалось: увеличение дозы леводопы сопровождалось нарастанием хореоформных дискинезий, неустойчивости и частоты падений, учащение же приемов леводопы было невозможно из-за необходимости соблюдения интервала по отношению к приему пищи с целью обеспечения всасывания препарата; добавление АДР было невозможно из-за риска развития психотических симптомов, повторное назначение разагилина оказалось неэффективным. У пациента стали появляться периоды отложенного "включения" и отсутствия "включения" после приема очередной дозы леводопы. Описанные выше особенности клинической картины послужили основанием для решения вопроса об использовании инвазивных методов лечения. Показания для них кратко могут быть сформулированы следующим образом: невозможность улучшения самочувствия паци-

ента путем коррекции пероральной терапии при сохранении эффективности дофаминергических средств, в первую очередь леводопы.

Поскольку выраженность флуктуаций моторных симптомов у пациентов варьируема, возникает при различной длительности БП и по-разному переносится пациентами, международной группой экспертов были предложены критерии развернутых стадий БП и критерии для лечения инвазивными методами, так как данный шаг является очень ответственным и для врача, и для пациента [16, 17]. Основные критерии развернутых стадий БП сформулированы в правиле "5-2-1": прием препаратов леводопы не менее 5 раз в день, периоды "выключения" длительностью 2 ч в день и более, дезадаптирующие дискинезии в течение 1 ч в день и более. Они могут использоваться в качестве скринингового инструмента для выявления пациентов с развернутыми стадиями БП, которые в последующем должны быть более детально обследованы с точки зрения выраженности моторных и немоторных симптомов, а также связанных с ними интегративных функциональных показателей: повторяющихся падений, затруднений в повседневной жизни, в осуществлении сложных, комплексных видов деятельности, нарушений способности к самостоятельному передвижению. Вторая группа критериев разработана с целью оптимизации отбора пациентов для инвазивных методов лечения (таблица).

Пациент Ж. полностью соответствовал критериям развернутых стадий БП, поскольку на фоне 6-кратного приема препаратов леводопы у него присутствовали флуктуации симптомов с периодами "выключения" в течение 5-6 ч в день и дезадаптирующие дискинезии не менее 4 ч в день, а также психотические расстройства, требующие постоянного приема атипичных нейролептиков, падения во время периодов "включения" и "выключения", необходимость посторонней помощи в повседневной деятельности и при передвижениях. Наряду с этим пациент соответствовал критериям отбора для лечения инвазивными методами: все критерии, за исключением болезненной дистонии и импульсивно-компульсивных расстройств, у пациента присутствовали и имели клинически значимую выраженность и частоту.

Следующим шагом на пути лечения является выбор конкретного инвазивного метода. В настоящее время инвазивные методы включают в себя интраеюнальное введение препарата Дуодопы – леводопы + карбидопы геля для интестинального введения (ЛКИГ), глубинную стимуляцию мозга (ГСМ) и подкожную инфузию апоморфина. Первые два из них зарегистрированы в РФ и доступны для пациентов. Выраженная флуктуация моторных симптомов и дезадаптирующие дискинезии в сочетании с относительно молодым возрастом пациента Ж. (менее 70 лет) при отсутствии выраженной соматической патологии могли бы сделать его претендентом на любой из данных методов лечения.

Критерии отбора пациентов с развернутыми стадиями БП для лечения инвазивными методами [17]

Этап 1. Критерии недостаточного контроля симптомов паркинсонизма пероральными препаратами	Этап 2. Критерии отбора пациентов для лечения инвазивными методами
<ol style="list-style-type: none"> 1. Прием леводопы >5 раз в сутки 2. Периоды "выключения" >2 ч в сутки 3. Непредсказуемые флуктуации моторных симптомов 4. Дезадаптирующие дискинезии 5. Ограничение повседневной деятельности (≥1 вида) <p><i>Если в любом из пунктов ответ "да", перейти к этапу 2</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Непредсказуемые флуктуации моторных симптомов 2. Наличие периодов "выключения" 3. Застывания в период "выключения" 4. Ограничение повседневной деятельности 5. Падения в течение 1 мес 6. Флуктуация немоторных симптомов 7. Галлюцинации/психоз 8. Импульсивно-компульсивные расстройства 9. Болезненная дистония <p><i>Если выраженность или частота симптомов в любом из пунктов превышает пороговые значения, пациент является кандидатом на лечение инвазивными методами</i></p>

Однако наличие у пациента психотических расстройств, требующих постоянной нейролептической терапии, является противопоказанием для проведения ГСМ, которая может привести к усугублению психотических нарушений. Резистентный к лечению дрожательный синдром, являющийся аргументом в пользу выбора ГСМ, у пациента Ж. отсутствовал, но даже стойкий тремор при наличии высокого риска психотических расстройств не позволяет планировать проведение пациенту нейрохирургического вмешательства. Преимуществом метода интраеюнального введения леводопы в составе геля является возможность его использования у пациентов любого возраста, с легкими и умеренными когнитивными, психотическими и аффективными нарушениями при условии отсутствия выраженной патологии желудочно-кишечного тракта, постоперационной деформации желудка, спаячной болезни [18]. Именно этот метод и был рекомендован пациенту Ж. Ознакомление пациента и его близких с потенциальным методом лечения было начато заранее, информация преподносилась поэтапно, с возможностью медленного погружения в материал. Постепенное и деликатное знакомство пациента с данной проблемой, своевременное предоставление ему выверенных информационных материалов и обеспечение достаточного времени для принятия решения, обдуманное согласие на использование инвазивной методики являются важными условиями достижения успеха лечения [19]. Не менее важным фактором для успешного осуществления этого метода является социальная поддержка пациента, наличие надежного ухаживающего лица, способного помогать пациенту в осуществлении инфузии, работе с помпой, получении и хранении препарата. Пациент Ж. полностью

соответствовал критериям для введения ЛКИГ и был направлен на лечение данным методом.

Впервые интраеюнальная инфузия леводопы в составе специального геля была реализована в качестве экспериментального метода лечения в 1991 г. в Швеции. С 2004 г. метод активно используется во многих странах для лечения пациентов с развернутыми стадиями БП при невозможности обеспечить адекватную коррекцию моторных симптомов заболевания пероральными средствами [20–22]. Суть метода заключается в доставке леводопы непосредственно к месту ее всасывания в тощей кишке с целью преодоления одной из причин развития моторных флуктуаций.

Основным фактором развития моторных флуктуаций, как уже отмечалось, является нейродегенеративный процесс. Гибель подавляющего количества нигростриарных нейронов не позволяет леводопе обеспечивать стабильный противопаркинсонический эффект из-за особенностей ее фармакодинамики и фармакокинетики: короткого периода полужизни леводопы в крови (60–90 мин) и особенностей абсорбции в кишечнике. Критическое уменьшение количества нейронов черной субстанции приводит к истощению их "буферной" функции – способности накапливать дофамин и обеспечивать равномерное выделение его в синаптическую щель даже на фоне дробного поступления леводопы в составе таблетированной терапии. Особенности абсорбции леводопы состоят в том, что она осуществляется исключительно в тощей кишке и в конкуренции с аминокислотами пищевых белков в процессе прохождения через гематоинтестинальный барьер. Нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта вследствие вегетативной дисфункции при БП и дисбаланс кишечной микробиоты усугубляют трудности всасывания леводопы в кишечнике. В результате действия описанных выше факторов концентрация леводопы в крови и, как следствие, концентрация дофамина в головном мозге постоянно колеблются. На смену физиологической тонической стимуляции дофаминовых рецепторов приходит пульсирующая стимуляция, клиническим отражением которой являются моторные флуктуации и дискинезии [5, 23]. Поскольку современная медицина пока не может влиять на основную причину развития моторных флуктуаций – нейродегенеративный процесс, надежды на преодоление двигательных проблем на развернутых стадиях БП связаны с оптимизацией пути введения леводопы в организм пациента. Непрерывное введение геля, содержащего леводопу и карбидопу, непосредственно в тощую кишку к месту всасывания позволяет преодолеть проблемы нарушенной абсорбции и повлиять по крайней мере на одну из причин развития моторных флуктуаций. Эффективность и безопасность данного метода подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, метод успешно используется в практике в течение многих лет [24–26]. Интестинальный гель содержит леводопу и карбидопу в соотношении 4 : 1, он зарегистрирован

под названием Дуодопл во многих странах мира, включая Россию. На данном этапе указанная технология позволяет обеспечить наиболее точное претворение в жизнь концепции постоянной дофаминергической стимуляции. Гелевая форма препарата дает возможность растворить 2000 мг леводопы и 500 мг карбидопы в 100 мл геля, уместяющегося в 1 кассете препарата, инфузия которого в просвет тощей кишки осуществляется с помощью индивидуально запрограммированной помпы.

Лечение препаратом Дуодопл проходит в 2 этапа. На 1-м этапе пациенту Ж. был установлен назоеюнальный зонд, через который начато введение ЛКИГ. Цель данного этапа – определение эффективности метода лечения до наложения гастростомы и начальный подбор дозы путем постепенного титрования. Инфузия ЛКИГ состоит из утренней болюсной дозы (вводится в течение 10–30 мин для быстрого достижения терапевтической концентрации), поддерживающей дозы (вводится в течение 16 ч) и дополнительной дозы, которую пациент может вводить самостоятельно при ухудшении самочувствия не чаще 1 раза в час [27]. Утренние и поддерживающие дозы определяются во время титрования, начальный уровень рассчитывается, исходя из количества леводопы в составе пероральных препаратов на момент начала инфузии. Установка назоеюнального зонда пациенту прошла без осложнений, после чего было начато титрование дозы препарата: утренние дозы составили 6 мл (120 мг леводопы – 80% от пероральной дозы), поддерживающая доза – 2,5 мл/ч (50 мг/ч леводопы), дополнительная доза – 1 мл (20 мг леводопы). Сопутствующие противопаркинсонические препараты были отменены до начала титрования, прием кветиапина продолжался в прежней дозе. Самочувствие пациента после начала введения ЛКИГ стабилизировалось: периоды "выключения" и дискинезии отсутствовали, периодически наблюдались кратковременные эпизоды замедления движений, не приобретающие характера очерченных периодов "выключения". Далее титрование дозы препарата решено было не проводить до следующего этапа лечения с учетом полученного положительного эффекта. Пациент и его близкие начали обучаться работе с помпой и инфузионными трубками. С учетом подтвержденной эффективности лечения и отсутствия НЯ, в том числе психотических, на 3-й день пациенту был проведен 2-й этап лечения: под общей анестезией была наложена гастростома и установлена гастроеюнальная инфузионная система трубок (интестинальная трубка располагается внутри наружной трубки, заканчивающейся в желудке), после чего продолжено титрование дозы препарата. Следует отметить, что, несмотря на проводимые манипуляции, госпитализацию, отрыв от привычных условий жизни, естественное в данных обстоятельствах беспокойство и тревогу, у пациента ни на одном из этапов лечения не произошло нарастания психотических расстройств. Титрование дозы препарата после

наложения гастростомы проводилось более активно, с учетом мнения пациента, поскольку его состояние не всегда соответствовало "полному" "включению", а также с учетом отсутствия НЯ на предыдущем этапе и отмены всех противопаркинсонических препаратов. В конце титрования был достигнут следующий режим введения препарата Дуодоп: утренняя доза – 10 мл (200 мг леводопы), поддерживающая доза – 4,2 мл/ч (82 мг/ч леводопы), дополнительная доза – 1,0 мл (20 мг леводопы). На этом фоне у пациента полностью отсутствовали периоды "выключения" или близкие к ним состояния, но появлялись хореоформные дискинезии умеренной или легкой степени выраженности.

Пациент был выписан домой для продолжения титрования дозы в амбулаторном режиме в привычных для себя условиях жизни, что имеет важное значение при подборе лечения как в случае проведения традиционной таблетированной терапии, так и в случае использования инвазивных методов. Пациент и его близкие быстро овладели навыками работы с помпой, с инфузионными трубками, обработки стомы. У пациента полностью отсутствовали периоды "выключения", дискинезии не носили дезадаптирующего характера. Восьмичасовой перерыв на ночной сон пациент переносил хорошо, самостоятельно поворачивался в постели и вставал, признаки утренней гипокинезии отсутствовали. Интраеюнальное введение леводопы не налагает каких-либо ограничений на режим приема пищи, которых требует пероральный прием леводопы. Это наряду с отсутствием боязни "выключений" (в том числе непредсказуемых, отложенных "включений" или их отсутствия) значительно улучшило качество жизни пациента. Он возобновил занятия танцами в школе для пациентов с БП, которыми занимался несколько лет, но был вынужден прекратить из-за ухудшения самочувствия. В течение 6 мес от начала лечения продолжалось титрование дозы препарата Дуодоп с ее снижением с учетом имеющихся дискинезий. В настоящее время пациент использует следующий режим введения: утренняя доза – 8 мл (160 мг леводопы), поддерживающая доза – 3,0 мл/ч (60 мг/ч леводопы), дополнительная доза – 1,0 мл (20 мг/ч леводопы). Пациента по-прежнему периодически беспокоят дискинезии, хотя их выраженность и частота уменьшились. Он имеет возможность снижать поддерживающую дозу до 2,6 мл/ч и периодически пользуется этим во второй половине дня при нарастании дискинезий. Однако оптимальный уровень самочувствия и двигательной активности отмечается им при более высокой скорости введения – 3,0 мл/ч. Пациент продолжает прием кветиапина в прежней дозе (125 мг/сут).

Описанный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость интраеюнального введения ЛКИГ для коррекции моторных флуктуаций и дискинезий, в том числе у пациентов с психотическими нарушениями. Использование данного метода повышает качество жизни пациента и его близких, позволяет

человеку с БП вернуться или приблизиться к желаемому уровню двигательной и социальной активности. Изменение режима введения препарата возможно на протяжении всего периода лечения. Также на протяжении всего периода лечения пациент нуждается в наблюдении в квалифицированном многопрофильном медицинском центре. Тесное сотрудничество невролога, хирурга, эндоскописта является необходимым условием оказания качественной помощи пациенту, находящемуся на лечении препарата Дуодоп. Внедрение метода интраеюнального введения ЛКИГ (Дуодоп) в рутинную практику в Российской Федерации стало важным и значимым этапом в помощи пациентам с развернутыми и поздними стадиями БП, открыло новые возможности для пациентов с тяжелыми проявлениями этого хронического прогрессирующего нейродегенеративного заболевания, расширило их двигательный потенциал, обеспечило достойное качество жизни пациентам и их близким.

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. Gilbert R, Khemani P. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2022 Jan;35(1):12-23.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015 Oct;30(12):1591-601.
4. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 383 с.
5. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The concept of prodromal Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease* 2015;5(4):681-97.
6. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendation of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2013 Jan;20(1):5-15.
7. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *The New England Journal of Medicine* 2000 May;342(20):1484-91.
8. Barone P. Clinical strategies to prevent and delay motor complication. *Neurology* 2003 Sep;63(6 Suppl 3):S12-6.
9. Fahn S, Poewe W. Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease. *Movement Disorders* 2015 Jan;30(1):1-3.
10. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. *Неврология и ревматология. Consilium Medicum* 2009;1:35-40.
11. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clinical Intervention in Aging* 2010 Sep;7:229-38.
12. Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson disease: a review. *Drugs & Aging* 2008;25(8):665-82.
13. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nature Reviews. Disease Primers* 2017 Mar;3:17013.
14. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonuccelli U, Damier P, De Yebenes J, Gershanik O, Guttman M, Grandas F, Hallett M,

- Hornykiewicz O, Jenner P, Katzenschlager R, Langston WJ, LeWitt P, Melamed E, Mena MA, Michel PP, Mytilineou C, Obeso JA, Poewe W, Quinn N, Raisman-Vozari R, Rajput AH, Rascol O, Sampaio C, Stocchi F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Movement Disorders* 2004 Sep;19(9):997-1005.
15. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease (2009). *Neurology* 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.
 16. Antonini A, Stoessel AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Current Medical Research and Opinion* 2018 Dec;34(12):2063-73.
 17. Antonini A, Odin P, Schmidt P, Cubillos F, Standaert DG, Henriksen T, Jimenez-Shahed J, Alobaidi A, Jalundhwala YJ, Bao Y, Zamudio J, Parra JC, Kukreja P, Onuk K, Skalicky AM, Kleinman L, Jones E, Metz S, Fernandez HH. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: a clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications. *Parkinsonism & Related Disorders* 2021 Nov;92:59-66.
 18. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkman J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, Krauss JK, Henriksen T, Katzenschlager R, Antonini A, Rascol O, Poewe W; National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism & Related Disorders* 2015 Oct;21(10):1133-44.
 19. Литвиненко И.В., Тимофеева А.А., Киртаев С.Ю., Одинак М.М., Скоромец А.А., Агафьина А.С., Сахаровская А.А. Возможности преодоления проблем поздних стадий болезни Паркинсона с помощью постоянной инфузии интестинального геля, содержащего леводопу/карбидопу. *Нервные болезни* 2020;4:12-8.
 20. Antonini A, Odin P, Opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, Gasser UE, Calandrella D, Mancini F, Zibetti M, Minafra B, Bertaina I, De Deyn P, Cras C, Wolf E, Spielberger S, Poewe W. Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)* 1996;120(11):1553-8.
 21. Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012 Sep;18(8):916-29.
 22. Managing advanced Parkinson's disease: the role of continuous dopaminergic stimulation. Lees AJ, Aquilonius SM, editors. London: ScopeMedical Ltd; 2007. 96 p.
 23. Сильвестров Ю.А., Иллариошкин С.Н. Распространенность и основные способы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(11):100-6.
 24. Скоромец А.А., Одинак М.М., Якупов Э.Э., Литвиненко И.В., Залялова З.А., Тимофеева А.А., Киртаев С.Ю., Богданов Р.Р., Агафьина А.С., Chatamra K, Robieson W, Venesh J, Латыпова Г.Р., Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. Леводопу-карбидопу интестинальный гель в терапии больных с развернутыми стадиями болезни Паркинсона: результаты 12-месячного открытого исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017;117(2):22-31.
 25. Fernandez H, Standaert D, Hauser R, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, Lew MF, Odin P, Steiger M, Yakupov EZ, Chouinard S, Suchowersky O, Dubow J, Hall CM, Chatamra K, Robieson WZ, Venesh JA, Espay AJ. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Movement Disorders* 2015 Apr;30(4):500-9.
 26. Pålhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H, Dizdar N, Linder J, Hauge T, Jansson R, Bergmann L, Kjellander S, Marshall TS. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: an open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016 Aug;29:17-23.
 27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дуодопу®. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c5e4e21-87a6-4a2b-b9fa-2856c9ea039d Ссылка активна на 30.08.2022.

From the Onset of Parkinson's Disease to Invasive Treatment Methods: a Case Report

A.A. Timofeeva, A.S. Agafina, and A.A. Skoromets

Parkinson's Disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disease characterized by gradual aggravation of symptoms and transformation of clinical picture during its course, which requires regular correction of antiparkinsonian therapy. The article presents the major principles of diagnosing and treatment of PD at different stages of its progression from the initial medication choice to intrajejunal administration of intestinal gel containing levodopa and carbidopa (Duodopa) for symptom alleviation at the advanced stages of PD, referring to the example of a single patient's disease history. Furthermore, modern international criteria for the advanced stages of PD and patient selection for invasive treatment are provided.

Key words: Parkinson's disease, advanced stages, motor fluctuations, levodopa + carbidopa gel for intestinal infusion.



СКОПИНФАРМ

Мы производим высококачественные лекарственные препараты, делая доступными эффективные методы лечения



Завод «Скопинфарм» соответствует всем стандартам GMP (Good Manufacturing Practice – для фармацевтических производств, принятых в США и Европе).

Завод имеет собственные современные аналитические лаборатории, внедрены новые методы анализа различных лекарственных форм.



Скопинский фармацевтический завод – работа на благо пациентов!

Завод выпускает:

- ▶ 55 видов продукции
- ▶ более 1,2 млрд. таблеток в год
- ▶ более 500 тыс. упаковок препаратов крови в год
- ▶ все виды твердых и жидких лекарственных форм, преднаполненные шприцы и лиофилизаты

компания является активным участником государственной программы «14 высокозатратных нозологий»



ООО «Скопинфарм» – современное быстроразвивающееся фармацевтическое предприятие

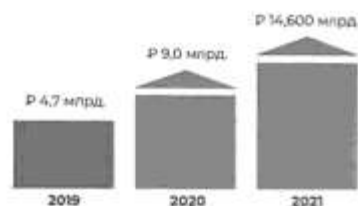


Развитие завода активно продолжается, в настоящее время реконструируются ныне действующие площади для производства препаратов по технологиям ведущих зарубежных фармацевтических компаний.

Одновременно ведется строительство корпусов для производства цитостатических препаратов и жидких лекарственных форм.

Идет активная работа по трансферу технологий производства целого ряда препаратов в международных фармацевтических компаний.

ООО «Скопинфарм» – лидер по темпам роста:



ООО «Скопинфарм» является одной из ведущих дистрибьюторских компаний в Российской Федерации по поставкам лекарственных препаратов в системе государственных закупок по следующим показателям:

I. Орфанные заболевания:

- Мукополисахаридоз 2, 4 и 6 типов
- Углопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Болезнь Гоше I типа
- Криопирин-ассоциированный периодический синдром
- Острая порфирия
- Болезнь Фабри
- Наследственный ангионевротический отек (НАО)
- Болезнь Гоше
- Болезнь Ниманна-Пика
- Легочная артериальная гипертензия
- Гемофилия
- Болезнь Виллебранда и др.

II. Онкологические заболевания:

- Рак молочной железы
- Рак почки
- Рак легкого
- Злокачественная меланома и др.

III. Ревматология:

- Юношеский ревматоидный артрит
- Болезнь Стилла
- Средиземноморская лихорадка
- Псориатический артрит
- Анкилозирующий спондилит и др.

С 2021 года ООО «Скопинфарм» поддержал создание и стал информационным партнером нового интернет-портала «Помощь редким» для привлечения внимания широкой общественности к проблемам терапии орфанных заболеваний

ПОМОЩЬ РЕДКИМ



СКОПИНФАРМ

391800, Язская область, Скопинский район, Промышленная зона №1 тер., здание 1
Тел.: +7 (49156) 2-28-44, +7 (49156) 5-00-79
e-mail: info@skopinpharm.com

Кожно-симпатические вызванные потенциалы при мультисистемной атрофии

М.Н. Андреев, П.А. Федин, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

Мультисистемная атрофия (МСА) – нейродегенеративное заболевание из группы синуклеинопатий, проявляющееся развитием вегетативной недостаточности (нарушения функции тазовых органов, ортостатическая гипотензия и др.) в комбинации с полиморфными двигательными нарушениями. Для ранней диагностики МСА важное значение имеет объективная оценка выраженности развивающихся вегетативных нарушений, например с использованием кожно-симпатических вызванных потенциалов (КСВП). Нами обследовано 15 пациентов с МСА, разделенных на подгруппы согласно преобладающему моторному синдрому – МСА-П (с преобладанием паркинсонизма; $n = 8$) и МСА-М (с преобладанием мозжечковых симптомов; $n = 7$). В группу сравнения были включены пациенты с болезнью Паркинсона (БП) ($n = 9$), сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. Для объективной оценки вегетативной дисфункции использовался метод регистрации КСВП на аппаратно-программном комплексе "Нейро-МВП" (ООО "Нейрософт", Россия). При нейрофизиологическом обследовании выявлено статистически значимое увеличение латентности ответа при КСВП у пациентов с МСА по сравнению с большими БП ($1,8 \pm 0,3$ и $1,3 \pm 0,2$ с соответственно; $p < 0,05$), а также статистически значимое различие латентности ответов у пациентов с разными подтипами МСА (значимо выше при МСА-П). При этом показатели латентности ответа у пациентов с БП находились в пределах референсных значений. Амплитуды ответов были ниже в группе МСА по сравнению с группой БП, однако различия не достигали статистической значимости. При МСА обнаружена значимая ($r = 0,6$; $p < 0,05$) корреляционная связь между снижением систолического артериального давления в ортостатической пробе и латентностью ответа при КСВП. Таким образом, КСВП позволяет количественно объективизировать поражение вегетативной нервной системы и может рассматриваться как перспективный дополнительный метод в дифференциальной диагностике МСА и БП.

Ключевые слова: мультисистемная атрофия, вегетативная нервная система, кожно-симпатические вызванные потенциалы, диагностика.

Мультисистемная атрофия (МСА) – нейродегенеративное заболевание из группы синуклеинопатий [1, 2]. Морфологический субстрат при этом заболевании представлен глиальными цитоплазматическими включениями патологической изоформы белка α -синуклеина – тельцами Паппа–Лантоса [3, 4].

Ключевым симптомом МСА является раннее развитие выраженной вегетативной (автономной) недостаточности в виде нарушения функции тазовых органов либо ортостатической гипотензии. Также МСА сопровождается двигательными нарушениями – синдромом паркинсонизма и мозжечковой атаксией; по преобладанию какого-либо из этих синдромов заболевание дифференцируется на 2 подтипа – мозжечковый (МСА-М) и паркинсонический (МСА-П) [5–8]. Средний возраст дебюта МСА составляет 55–60 лет, продолжительность жизни после возникновения двигательных нарушений – примерно 10 лет [3].

Поскольку ключевым признаком МСА является раннее развитие автономной недостаточности, были предложены

различные методы объективного и количественного измерения их выраженности. Для диагностики в настоящее время используются наличие ортостатической гипотензии в виде снижения артериального давления (АД) более чем на 30/15 мм рт. ст. через 3 мин после вертикализации пациента, а также тазовых нарушений в виде либо недержания мочи, либо затруднения мочеиспускания вплоть до задержки [5].

Одним из методов, который позволяет с высокой точностью квантифицировать выраженность нарушений вегетативной нервной системы (ВНС), является оценка кожно-симпатических вызванных потенциалов (КСВП). Суть метода заключается в оценке электродермальной активности потовых желез в ответ на электрическую стимуляцию [9].

Материал и методы

В основную группу были включены пациенты с клиническим диагнозом МСА ($n = 15$), установленным согласно действующим критериям диагностики [5], которые были разделены на подгруппы согласно преобладающему моторному синдрому – МСА-П ($n = 8$) и МСА-М ($n = 7$). В группу сравнения были включены пациенты с болезнью Паркинсона (БП) ($n = 9$), сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. Набор больных осуществлялся среди пациентов, находящихся на стационарном лечении в 5-м неврологическом отделении ФГБНУ "Научный центр неврологии" (ФГБНУ НЦН). Всем участникам исследования были проведены подробный клинический осмотр, сбор жалоб и анамнеза, оценка ортостатической пробы, а также оценка по международным стандартизированным шкалам: уни-

ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

Максим Николаевич Андреев – врач-невролог 5-го неврологического отделения.

Павел Анатольевич Федин – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической нейрофизиологии.

Екатерина Юрьевна Федотова – докт. мед. наук, вед. науч. сотр., рук. 5-го неврологического отделения.

Сергей Николаевич Иллариошкин – докт. мед. наук, акад. РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга.

Контактная информация: Федотова Екатерина Юрьевна, ekfedotova@gmail.com

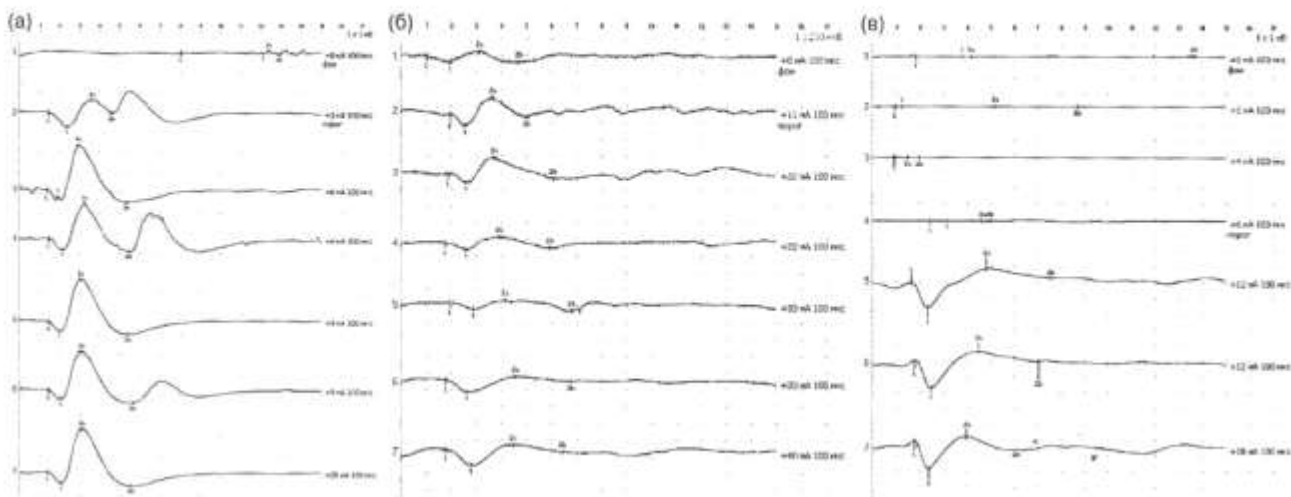


Рис. 1. Примеры регистрации КСВП у пациентов: а – здоровый доброволец (из архива лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН); б – пациент с МСА; в – пациент с БП (собственные наблюдения).

фицированной шкале оценки БП Международного общества расстройств движений (The Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS UPDRS, часть 3) и опроснику исходов при БП в части автономной дисфункции (SCales for Outcomes in PArkinson's disease – AUTonomic Dysfunction, SCOPA-AUT). Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1. Исходя из специфики заболевания, пациенты в группе БП характеризовались гораздо большей длительностью заболевания. Также между группами имели место статистически значимые различия по результатам клиноортостатической пробы, обусловленные непосредственно диагностическими критериями МСА.

Для объективной оценки автономной дисфункции использовался метод регистрации КСВП на аппаратно-программном комплексе "Нейро-МВП" (ООО "НейроСофт", Россия). Регистрирующий электрод, подключаемый к полюсу "+" усилителя, накладывался на кожу II фаланги среднего пальца, отрицательный электрод накладывался на середину ладони на расстоянии примерно 3 см от кожной складки, находящейся на уровне пястно-фаланговых суставов. Стимулирующие электроды накладывались на указательный палец. Индифферентный электрод накладывался на предплечье. Оценивались следующие параметры: порог реакции, латентность ответа, амплитуда ответов, связанных с парасимпатической (A1) и симпатической (A2) системами, соотношение амплитуд отрицательных и положительных компонентов ответа – преобладание симпатической или парасимпатической вегетативной регуляции (A1/A2). Референсные значения были установлены ранее в лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica версии 12 (StatSoft, Россия). В работе применялись непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции

Спирмена. Статистический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты

Примеры регистрации КСВП представлены на рис. 1.

При нейрофизиологическом обследовании параметры ответов различались во всех группах, однако статистически достоверными различия были только по латентности ответа: при МСА латентность по сравнению с БП была значительно и статистически значимо увеличена ($p < 0,05$). Также были выявлены статистически значимые различия по латентности ответов между разными подтипами МСА. Амплитуды ответов были ниже в группе МСА в сравнении с

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с БП и МСА

Параметр	БП	МСА (все)	МСА-П	МСА-М
Пол, мужчины/женщины, абс.	3/6	4/11	2/6	2/5
Средний возраст, годы	64,7 ± 5,3	61,1 ± 8,1	61,6 ± 7,4	62,9 ± 10,7
Длительность заболевания, годы	9,3 ± 1,0**	3,8 ± 1,7**	3,6 ± 0,6	4,3 ± 0,9
Снижение систолического АД в клиноортостатической пробе, мм рт. ст.	20,0 ± 2,9*	31,6 ± 10,4*	33,6 ± 1,8*	33,3 ± 5,7*
Оценка по шкале SCOPA-AUT, баллы	16,9 ± 1,9	20,9 ± 7,9	22,3 ± 4,1	19,0 ± 2,0
Оценка по шкале MDS UPDRS, часть 3, баллы	36,9 ± 4,1	39,6 ± 11,9	49,3 ± 2,7	32,8 ± 3,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: достоверность различий по критерию Манна-Уитни: * – $p < 0,05$ при сравнении групп БП и МСА; ** – $p < 0,01$ при сравнении групп БП и МСА; * – $p < 0,05$ при сравнении подгрупп МСА-П и МСА-М.

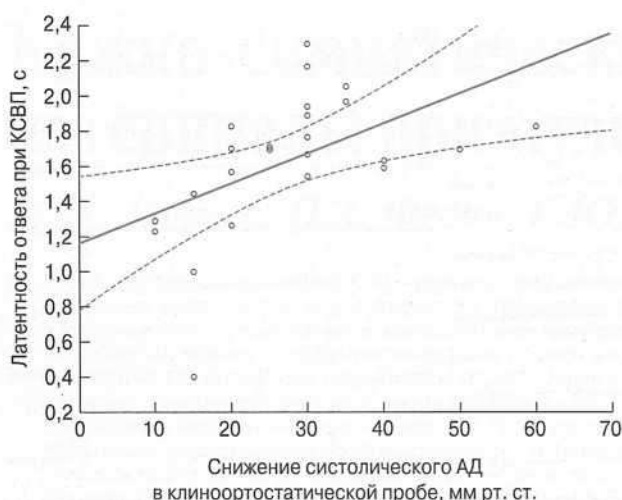


Рис. 2. Связь снижения систолического АД в клиноортостатической пробе и латентности ответа при КСВП.

группой БП, однако ввиду широкого разброса между параметрами по этому показателю не было обнаружено статистически значимых различий (табл. 2).

При корреляционном анализе полученных нейрофизиологических параметров (порог, латентность и амплитуды ответов) с клиническими характеристиками (снижение систолического АД в клиноортостатической пробе, оценки по шкалам SCOPA-AUT и MDS UPDRS) у всех пациентов была обнаружена статистически значимая ($r = 0,6$; $p < 0,05$) корреляционная связь между снижением систолического АД в ортостатической пробе и латентностью ответа при КСВП (рис. 2).

Обсуждение и выводы

Вегетативная нервная система играет жизненно важную роль в процессах поддержания гомеостаза в организме. В первую очередь это регуляция тонуса сердечно-сосудистой системы и терморегуляции. В настоящее время можно выделить несколько основных групп методов оценки состояния ВНС: клинические (включая анкетирование, а также оценку по различным шкалам, проведение клиноортостатической пробы), электрофизиологические (тесты на вариабельность сердечного ритма, оценка КСВП), а также лабораторные и визуализационные (оценка изменения уров-

Таблица 2. Параметры КСВП в группах и их референсные значения

Параметр	Референсное значение	БП	МСА (все)	МСА-П	МСА-М
Пороговое значение, мВ	5,0	7,0 ± 0,7	6,1 ± 2,1	6,3 ± 0,9	5,9 ± 0,9
Латентность ответа, с	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2*	1,8 ± 0,3*	2,0 ± 0,1*	1,7 ± 0,1*
A1, мВ	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,8	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2
A2, мВ	2,0 ± 1,3	2,3 ± 0,9	1,2 ± 1,7	0,6 ± 0,3	1,3 ± 0,7

ня норадреналина при проведении ортостатической пробы, сцинтиграфия сердца с метайодбензилгуанидином) [10, 11].

Поражение ВНС является характерным признаком для заболеваний спектра синуклеинопатий. Все синуклеинопатии можно разделить на 2 большие подгруппы по патоморфологическим различиям: нейрональные – с депозитами α -синуклеина в виде телец Леви (БП, деменция с тельцами Леви) и глиальные – с образованием телец Паппа-Лантоса (различные типы МСА). Различаются они не только по поражаемым клеточным популяциям, но также по топической локализации депозитов α -синуклеина в центральной и периферической нервной системе. При МСА накопление α -синуклеина происходит преимущественно в центральных структурах: ростральных отделах продолговатого мозга, гипоталамусе, в области мостового центра Баррингтона, а также в ядрах Онуфа. При БП из структур центральной нервной системы (ЦНС), ответственных за вегетативную регуляцию, поражаются преимущественно ядра блуждающего нерва, а основная часть телец Леви обнаруживается в периферических структурах. Подгруппы синуклеинопатий различаются не только патоморфологией, но и клинической картиной: при МСА по сравнению с БП наблюдается более выраженное вовлечение ВНС [12, 13]. Несмотря на перечисленные различия, нередко встречаются дифференциально-диагностические случаи с “пограничной” клинической картиной, требующие динамического наблюдения и использования вспомогательных диагностических биомаркеров.

Кожно-гальванический рефлекс, исследуемый при КСВП, является симпатическим, несмотря на то что основным нейромедиатором для потовых желез служит ацетилхолин. Как и все рефлексы, он подразделяется на афферентное и эфферентное звенья, однако на его формирование также большое влияние оказывают надсегментарные структуры, расположенные в ЦНС: наибольшую роль играют дизэнцефальные структуры. Удлинение латентности и уменьшение амплитуд ответов отображают как нарушение проведения по афферентным и эфферентным звеньям рефлекса, так и вовлечение структур ЦНС в патологический процесс. Первая фаза ответа (A1) ассоциирована с трофотропными центрами гипоталамуса; соответственно, ее параметры увеличиваются при парасимпатикотонии (уменьшаются при симпатикотонии). Вторая фаза (A2) соответствует эрготропным центрам; увеличение параметров этой фазы отмечается при симпатикотонии (уменьшение – при парасимпатикотонии) [14].

При сравнении результатов КСВП в группах пациентов с БП и МСА нами были зафиксированы статистически значимые различия в латентности ответов. При МСА отмечалось существенное удлинение латентности, тогда как в группе БП показатели латентности были сопоставимы с референсными значениями. Также статистически значимо латентность была увеличена в подгруппе МСА-П по сравнению с подгруппой МСА-М. Полученные результаты отра-

жают большее вовлечение структур ВНС в патологический процесс при МСА (особенно при МСА-П), чем при БП.

Статистически достоверных различий между амплитудами ответов выявлено не было. Однако обращает на себя внимание уменьшение амплитуды А2-компонента ответа при МСА по сравнению с БП (почти более чем в 1,5 раза) и при МСА-П по сравнению с МСА-М. Полученные данные указывают на парасимпатикотонию и согласуются с недостаточностью симпатической иннервации при МСА.

Следует отметить выявленную прямую корреляционную связь между латентностью ответа и снижением систолического АД при проведении клиноортостатической пробы, что свидетельствует о прямой связи между этими показателями – количественными маркерами степени вовлечения структур ВНС в патологический процесс.

На сегодняшний день значение метода КСВП в дифференциальной диагностике БП и синдромов атипичного паркинсонизма (в том числе МСА) окончательно не определено, и в литературе есть лишь единичные, противоречивые сообщения о применении этого инструментального метода при указанных заболеваниях [15]. По нашим данным, КСВП позволяет количественно объективизировать поражение ВНС, выявляя большую вовлеченность ВНС в патологический процесс при МСА по сравнению с БП, а также демонстрируя взаимосвязь одного из параметров КСВП со снижением АД в ортостатической пробе – клиническим проявлением вегетативной недостаточности. Эти результаты отчасти соответствуют данным, полученным некоторыми зарубежными исследователями [4, 16]. Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что КСВП можно рассматривать как перспективный дополнительный метод в дифференциальной диагностике МСА и БП.

Список литературы

1. Coon EA, Singer W, Low PA. Pure autonomic failure. *Mayo Clinic Proceedings* 2019 Oct;94(10):2087-98.
2. Singer W, Berini SE, Sandroni P, Fealey RD, Coon EA, Suarez MD, Benarroch EE, Low PA. Pure autonomic failure: predictors of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology* 2017 Mar;88(12):1129-36.
3. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *The New England Journal of Medicine* 2015 Jan;372(3):249-63.

4. De Marinis M, Stocchi F, Gregori B, Accornero N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Movement Disorders* 2000 Nov;15(6):1215-20.
5. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidali M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008 Aug;71(9):670-6.
6. Meissner WG, Fernagut PO, Dehay B, Péran P, Traou AP, Foubert-Samier A, Lopez Cuina M, Bezaud E, Tison F, Rascol O. Multiple system atrophy: recent developments and future perspectives. *Movement Disorders* 2019 Nov;34(11):1629-42.
7. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 2018 May;211:15-25.
8. Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, Halliday G, Höglinger GU, Iodice V, Kaufmann H, Klockgether T, Kostic V, Krismer F, Lang A, Levin J, Low P, Mathias C, Meissner WG, Kaufmann LN, Palma JA, Panicker JN, Pellecchia MT, Sakakibara R, Schmahmann J, Scholz SW, Singer W, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Seppi K, Poewe W, Wenning GK; Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Movement Disorders* 2019 Jul;34(7):975-84.
9. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В. Вегетативные вызванные потенциалы: основы метода и клиническое применение. Учебно-методическое пособие. М.: ФГБНУ ИЦН; 2016. 72 с.
10. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 2013 Jan;9(1):1-8.
11. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Под ред. Вейна А.М. М.: МИА; 2003. 749 с.
12. Chelban V, Catereniuc D, Aftene D, Gasnas A, Vichayanrat E, Iodice V, Groppa S, Houlden H. An update on MSA: premotor and non-motor features open a window of opportunities for early diagnosis and intervention. *Journal of Neurology* 2020 Sep;267(9):2754-70.
13. Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Movement Disorders* 2018 Mar;33(3):349-58.
14. Одинак М., Шустов Е.Б., Коломенцев С.В. Методология инструментального изучения вегетативной нервной системы в норме и патологии. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2012;38(2):145-52.
15. Reimann M, Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, Globas C, Schoels L, Reichmann H, Berg D, Ziemssen T. Comprehensive autonomic assessment does not differentiate between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)* 1996; 2010 Jan;117(1):69-76.
16. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2006 Dec;12(8):486-91.

Sympathetic Skin Responses in Multiple System Atrophy

M.N. Andreev, P.A. Fedin, E. Yu. Fedotova, and S.N. Illarionkin

Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative disease belonging to a group of synucleinopathies. It manifests by autonomic dysfunction (incontinence, orthostatic hypotension, and etc.) together with polymorphic movement disorders. Objective assessment of the severity of autonomic dysfunction is essential for early diagnosis of MSA, for example using sympathetic skin responses (SSRs). We examined 15 patients suffering from MSA, divided into subgroups in accordance with the prevailing motor syndrome: MSA-P with predominant parkinsonism ($n = 8$) and MSA-C with predominant cerebellar ataxia ($n = 7$). The control group contained age- and sex-matching patients with Parkinson's disease (PD) ($n = 9$). SSRs were registered with the Neuro-MVP hardware and software complex (Neurosoft, Russia) to objectively assess autonomic dysfunction. Neurophysiological examination revealed statistical increase in SSR latency of patients with MSA compared with PD patients (1.8 ± 0.3 and 1.3 ± 0.2 , respectively, $p < 0.05$) and statistical difference in latencies of patients with different subtypes of MSA, in favor of MSA-P. Moreover, the response latencies in patients with PD were within the reference values. The response amplitudes were lower in MSA group compared to PD group, though the differences were not statistical. A strong correlation was seen between the reduction of systolic blood pressure in standing test and SSR response latency in MSA patients ($r = 0.6$, $p < 0.05$). Therefore, SSR allowed quantitatively objectivizing the impairment of autonomic nervous system and could be regarded as a promising additional method for differential diagnosis between MSA and PD.

Key words: multiple system atrophy, autonomic nervous system, sympathetic skin responses, diagnostics.

Клинико-психофизиологические проявления математической тревожности

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

Целью исследования явилось изучение клинико-психофизиологических проявлений математической тревожности (МТ) у детей и оценка эффективности применения препарата Анвифен в лечении этой патологии. Под наблюдением находилось 40 детей, страдающих МТ, в возрасте от 10 до 13 лет. Контрольную группу составили 30 детей в возрасте от 10 до 13 лет без проявлений тревожных расстройств. В работе использовались следующие методы исследования: шкала CMAS (The Children's Form of Manifest Anxiety Scale – шкала явной тревожности для детей), русифицированная методика sMARS (Mathematics Anxiety Rating Scale – шкала оценки математической тревожности), методика "Оперативная память" для количественной оценки рабочей памяти, психологический тест "Аналитические математические способности. Форма А", психофизиологический тест T.O.V.A. (Test of Variables of Attention – тест вариативности внимания) для оценки состояния внимания и уровня импульсивности. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверном повышении показателей МТ и явной тревожности, снижении математических способностей, внимания и оперативной памяти, повышенном уровне импульсивности и истощаемости у детей с МТ. Кроме того, у детей с МТ с достоверно большей частотой регистрировались головные боли напряжения и нарушения сна. При повторной оценке состояния детей, прошедших курс лечения препаратом Анвифен, улучшение наблюдалось в 60,0% случаев, причем кроме нормализации эмоционального фона и улучшения когнитивных функций отмечалось и уменьшение выраженности головных болей и нарушений сна.

Ключевые слова: тревожные расстройства, математическая тревожность, Анвифен.

Под математической тревожностью (МТ) понимают чувство страха и напряженности, возникающее в ситуациях, связанных с вычислениями, решением математических задач [1]. Дети с МТ испытывают отрицательные эмоции при необходимости решения задач, требующих использования математических навыков [2]. Высокий уровень МТ связан с низкой успешностью в выполнении математических задач [3, 4]. Данная ситуация приводит к избегающему поведению – школьники и студенты стараются избегать дисциплин и профессий, прямо или косвенно связанных с математикой. Таким образом, МТ является одним из существенных ограничений в профессиональном выборе. Интересно отметить, что покупатели с МТ при оценке цены предпочитают более простые в обработке рекламные акции со скидкой в абсолютных цифрах форматам скидок в процентах (относительные скидки), даже если последние подразумевают более высокие скидки, чем первые [5].

ФГБУН "Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой" РАН, Санкт-Петербург.

Леонид Семенович Чутко – докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией коррекции психического развития и адаптации, рук. Центра поведенческой неврологии.

Елена Александровна Яковенко – канд. биол. наук, науч. сотр.

Светлана Юрьевна Сурушкина – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-невролог.

Татьяна Игоревна Анисимова – мл. науч. сотр., мед. психолог.

Денис Владимирович Чередниченко – канд. мед. наук, первый зам. директора.

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

Первые упоминания об этом расстройстве появились в середине прошлого века, когда были опубликованы работы M.F. Gough (1954), R.M. Dreger, L.R. Aiken (1957), посвященные "математикофобии" и "числовой тревожности" – эмоциональным нарушениям, возникающим при выполнении математических заданий [1]. Последними авторами были сформулированы 3 важных постулата, характеризующих это патологическое состояние: 1) числовая тревожность не связана с уровнем общей тревожности; 2) числовая тревожность не коррелирует с уровнем интеллекта; 3) числовая тревожность отрицательно коррелирует с успеваемостью на уроках математики [1]. В дальнейшем в понятии МТ были выделены следующие аспекты: страх оценки, тревога при обучении математике, страх перед решением математических задач, страхи, связанные с учителем математики [6].

Анализируя исследования, посвященные распространенности МТ, можно заметить большой разброс результатов. Так, в исследовании PISA 33% 15-летних учащихся сообщали о том, что чувствовали себя беспомощными при решении математических задач [7]. Почти такая же распространенность МТ у учащихся начальных школ (32,8%) указана в работе H. Krinzing et al. [8]. При этом, согласно данным S. Chinn, выраженные проявления указанной патологии отмечались лишь у 2–6% учащихся средних школ [9]. M. Szczygiel, B. Pieronkiewicz зарегистрировали МТ лишь в 3% случаев [10].

Следует отметить, что девочки страдают МТ чаще, чем мальчики [11, 12]. Вместе с тем в сравнительном исследовании по частоте встречаемости МТ в России и Великобритании не было выявлено влияния эффекта пола или страны

проживания на МТ. Начало проявлений МТ приходилось на младший школьный возраст, пик – на 9–10-й класс, затем ее частота постепенно снижалась [13].

Среди причин, влияющих на возникновение МТ, можно выделить педагогические (стиль обучения, методы проверки знаний, стратегия запугивания), социальные (социальные установки родителей и учителей), личностные (низкая самооценка, высокий уровень личностной тревожности) [14, 15]. Математическая тревожность развивается на фоне сложного взаимодействия нескольких факторов, которые включают в себя биологическую предрасположенность к тревоге [16]. В исследовании Р.Ф. Еникеевой и соавт. отмечено, что доля наследуемости МТ составляет 28%, в то время как общей и индивидуальной средой объясняется 40 и 32% фенотипической вариации уровня МТ соответственно. Авторами продемонстрирована роль гена D_2 -рецептора дофамина (*DRD2*), вовлеченного в регуляцию нейромедиаторных систем головного мозга, генов, связанных с регуляцией синаптической пластичности (*NTRK2*, *CNTNAP2*, *NRXN1*, *ARC*, *SNAP25*), и генов, участвующих в регуляции рабочей памяти (*DTNBP1*, *CTNNA1*), в развитии МТ [17].

Предметом внимания многих исследователей являются когнитивные особенности пациентов с МТ. Так, по данным R. Nembree и X. Ma, J. Xu, высокие показатели МТ коррелируют с низким уровнем математических достижений [18, 19]. По мнению M. Ashcraft, A. Moore, существует взаимосвязь между когнитивными процессами, связанными с арифметическими действиями, и МТ [1]. При этом уровень МТ оказался выше при решении сложных математических задач. E.A. Maloney et al. предположили, что люди с высоким уровнем МТ отличаются проблемами с "чувством числа" – способностью понимать численные величины и решать числовые задачи [20].

E. Carey et al. в своей статье с риторическим названием "Курица или яйцо? Направление взаимосвязи между математической тревогой и математической успеваемостью" приводят "теорию дефицита", согласно которой первично возникающие трудности при решении математических задач и низкие баллы при выполнении математических тестов приводят к возникновению МТ [21]. В пользу этой теории свидетельствуют ранее проведенные канадские и итальянские исследования, в которых было отмечено увеличение частоты встречаемости МТ у детей с дискалькулией (трудностями при обучении арифметике) и более широкими трудностями в обучении математике по сравнению с детьми, не имеющими такой проблемы [22, 23]. K. Morsanyi et al. обнаружили, что МТ была связана со снижением мышления во время решения математических задач [24]. Интересно отметить, что A. Dowker et al. не обнаружили связи между математическими способностями и МТ у детей [14].

Напротив, в рамках "модели изнурительной тревожности" (*Debilitating Anxiety Model*) первично высокий уровень тревожности может негативно влиять на этапах предва-

рительной обработки числовых значений [21]. Согласно M. Ashcraft, A. Moore, тревожность отвлекает когнитивные ресурсы за счет сокращения объема рабочей памяти (явление когнитивной интерференции). Авторы зарегистрировали снижение объема рабочей памяти у индивидов с повышенным уровнем МТ в ситуации решения арифметической задачи по сравнению с ситуацией, которая требовала запоминания компонентов предложений. Лица как с высоким, так и с низким уровнем МТ при решении простых задач не демонстрировали различий, однако первые хуже выполняли более сложные математические задачи, требующие увеличения ресурсов рабочей памяти [1]. Вместе с тем необходимо отметить, что, по данным R. Nembree, МТ незначительно коррелирует с личностной тревожностью ($r = 0,28$) [18].

I.M. Lyons, S.L. Beilock в исследовании, проведенном с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии, зарегистрировали билатеральное повышение активности в лобно-теменной области мозга, которая участвует в когнитивном контроле негативных эмоций [25]. Авторы также обнаружили, что в ситуации ожидания выполнения математической задачи у лиц с МТ увеличивается активность в областях, связанных с ощущением боли (островковая доля). Интересно, что эта связь не наблюдалась во время выполнения математических заданий, что позволяет предположить, что дело не в том, что математика сама по себе причиняет боль; скорее, ожидание математики болезненно. Кроме того, у детей с высокой МТ наблюдалось снижение активности в дорсолатеральной и вентромедиальной префронтальной коре [26].

На формирование МТ могут влиять стереотипные установки по поводу изучения математики у родителей и учителей. Например, родители чаще приписывают успехи в математике у мальчиков их способностям, а у девочек – усидчивости и работоспособности. От родителей и учителей дети перенимают установки, что "математика – это очень важно, но очень сложно", что, естественно, порождает тревогу [27]. Эти стереотипы оказывают определенное влияние, повышая тревожность у девочек в сфере изучения математики. В работе K. Sevinir et al. была установлена значимая взаимосвязь между низким уровнем образования отца и уровнем МТ у ребенка [28].

Нами проведено исследование, целью которого явилось дальнейшее изучение клинко-психофизиологических проявлений МТ у детей и оценка эффективности применения препарата Анвифен в лечении этой патологии. Анвифен представляет собой фенильное производное γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и широко используется для лечения невротических расстройств, в том числе у детей. Так, в проведенном нами ранее исследовании было продемонстрировано уменьшение выраженности страхов и улучшение сна после курса лечения препаратом Анвифен у детей дошкольного возраста [29].

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 40 детей, страдающих МТ (18 мальчиков, 22 девочки), в возрасте от 10 до 13 лет (средний возраст $11,6 \pm 0,7$ года). Включение детей в исследование осуществлялось на основании жалоб детей и их родителей на состояние тревоги, возникающее при решении математических задач. Состояние детей соответствовало критериям диагноза "фобическое тревожное расстройство в детском возрасте" (F93.1 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ФГБУН "Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой" РАН.

Критериями исключения из исследования являлись наличие умственной отсталости, задержек психического развития, дискалькулии, эпилепсии, постконтузионного синдрома, последствий нейроинфекций, а также тяжелых хронических соматических заболеваний, влияющих на когнитивные функции.

Для диагностики тревожности была выбрана шкала CMAS (The Children's Form of Manifest Anxiety Scale – шкала явной тревожности для детей) (в адаптации А.М. Прихожан) [30]. Исследование МТ было проведено с помощью русифицированной методики sMARS, сокращенной версии шкалы MARS (Mathematics Anxiety Rating Scale – шкала оценки математической тревожности). Опросник содержит 25 пунктов, которые описывают ситуации, связанные с математикой, и предлагает оценить свой уровень тревожности в каждой из них по шкале Лайкерта, от 1 балла (не испытываю тревоги) до 5 баллов (испытываю сильную тревогу) [31]. Оценка интенсивности цефалгий производилась с помощью цифровой рейтинговой шкалы.

Для количественной оценки рабочей памяти применялась методика "Оперативная память", в ходе которой перед ребенком ставилась задача запомнить ряд чисел (диапазон от 1 до 7) и записать результаты сложения цифр, следующих друг за другом. Время, предоставляемое на работу с одним рядом чисел, составляло 25 с. В работе использовались 10 рядов по 5 чисел и фиксировалось количество правильных ответов.

Исследование математических способностей производилось с помощью психологического теста "Аналитические математические способности. Форма А".

Для оценки регуляторных нарушений был использован тест непрерывной деятельности T.O.V.A. (Test of Variables of Attention – тест вариативности внимания), позволяющий оценить состояние внимания и уровень импульсивности для каждого возраста по отношению к нормативным данным. Тест основан на предъявлении испытуемому в случайном порядке значимых (требующих ответной реакции) и незначимых (не требующих ответной реакции) стимулов, появляющихся на экране компьютера в виде геометрических фигур. Данные T.O.V.A. включают оценку степени невнима-

тельности (ошибки пропусков значимых стимулов), импульсивности (ошибки ложных нажатий на кнопку), скорости переработки информации (время ответа) и устойчивости внимания (дисперсия времени ответа). Тест состоит только из двух невербальных стимулов и требует внимания пациента в течение 22,5 мин без продолжительного отдыха [32].

Для лечения детей основной группы использовали препарат Анвифен (аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид) в дозе 500 мг/сут (1 капсула по 250 мг 2 раза в день) в течение 4 нед (возрастные дозы назначали, исходя из инструкции к препарату). Аминофенилмасляная кислота представляет собой фенильное производное ГАМК. Оценка удовлетворенности родителей пациента результатами лечения проводилась с помощью шкалы IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale – интегральная шкала оценки удовлетворенности пациента результатами лечения). Оценка эффективности терапии была проведена через 2 нед после окончания курса лечения. Таким образом, исследование длилось 6 нед.

Контрольную группу составили 30 детей в возрасте от 10 до 13 лет без проявлений тревожных расстройств.

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

При определении уровня МТ показатели в основной группе были достоверно выше, чем в контрольной. Средний показатель по шкале sMARS у детей с МТ составил $78,6 \pm 8,2$ балла (в контрольной группе – $51,3 \pm 7,1$ балла; $p < 0,01$). Кроме того, у детей в основной группе были зарегистрированы достоверно более высокие показатели тревожности по шкалам CMAS и sMARS (таблица). Также следует отметить, что дети в основной группе отличались несколько меньшими показателями математических способностей.

У 22 детей (55,0%) в основной группе отмечались головные боли, которые носили сдавливающий диффузный характер, возникали во время школьных занятий и при выполнении домашних заданий и не усиливались при физической нагрузке. Учитывая клинический характер и частоту возникновения (2–3 раза в неделю), эти цефалгии были определены как головные боли напряжения (частые эпизодические головные боли напряжения).

При сравнении результатов теста, направленного на исследование оперативной памяти, количество правильных ответов в группе детей с МТ было достоверно ниже, чем в контрольной группе (см. таблицу).

При проведении психофизиологического теста Т.О.В.А. было установлено, что дети с МТ характеризуются статистически достоверным повышением показателя невнимательности во 2-й половине теста ($p < 0,05$), тогда как показатели импульсивности у них были статистически достоверно выше как в 1-й половине ($p < 0,05$), так и во 2-й половине теста по сравнению с показателями детей из контрольной группы (рисунок). Необходимо отметить, что во 2-й половине теста у детей с МТ повышение показателей импульсивности было более выраженным ($p < 0,01$). Достоверных отличий по времени реакции и дисперсии времени реакции у этих детей не выявлено.

При повторной оценке состояния детей, прошедших курс лечения препаратом Анвифен, улучшение клинической симптоматики отмечалось у 24 пациентов (60,0%). По мнению родителей, дети стали менее тревожными и более уверенными в себе. Оценка удовлетворенности родителей пациентов результатами лечения показала, что полностью удовлетворены лечением были 9 родителей (22,5%), удовлетворены – 15 (37,5%), неудовлетворены – 7 (17,5%) и выразили нейтральное отношение к результатам лечения – 9 (22,5%).

Следует отметить, что после лечения у детей наблюдалось достоверное уменьшение нарушений сна. Родители отметили значительное улучшение засыпания и уменьшение количества пробуждений во время сна. Кроме того, при повторной оценке цефалгий определялось достоверное снижение показателя интенсивности боли ($p < 0,05$) (см. таблицу).

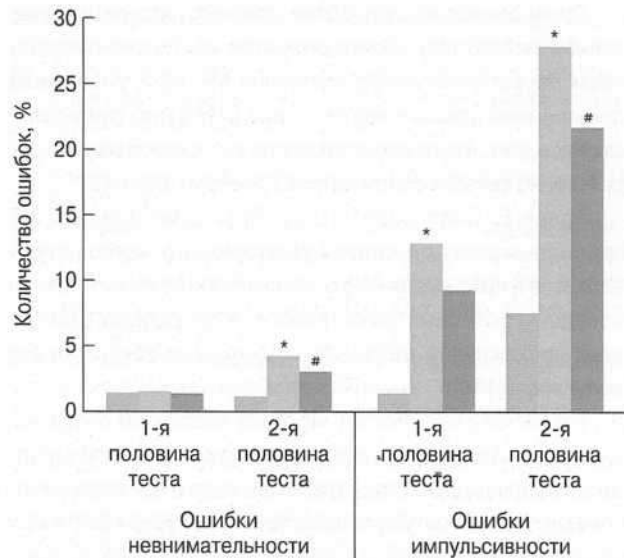
При повторном определении уровня МТ после лечения этот показатель составил $62,3 \pm 7,4$ балла, что свидетельствует о достоверном улучшении состояния детей ($p < 0,05$) (см. таблицу). Также отмечалось достоверное снижение уровня явной тревожности (по шкале СМАС). Достоверных изменений уровня математических способностей не регистрировалось. Кроме того, по результатам психологического обследования наблюдалось улучшение показателей оперативной памяти.

При повторном психофизиологическом обследовании с использованием теста Т.О.В.А. после окончания курса лечения препаратом Анвифен было выявлено статистически достоверное снижение показателей невнимательности и импульсивности во 2-й половине теста ($p < 0,05$) (см. рисунок). Достоверного изменения времени реакции не наблюдалось.

Переносимость терапии можно в целом охарактеризовать как хорошую. Побочное действие в виде преходящей дневной сонливости отмечалось у 4 детей (10,0%). Этот побочный эффект не привел к прерыванию курса лечения. Других побочных эффектов выявлено не было.

Обсуждение

Важность изучения МТ определяется ролью этого расстройства в происхождении нарушений адаптации. Ранее



- Контрольная группа (n = 30)
- Группа с МТ до лечения (n = 40)
- Группа с МТ после лечения препаратом Анвифен (n = 40)

Показатели теста Т.О.В.А. у пациентов с МТ (n = 40) до и после лечения препаратом Анвифен в сравнении с контрольной группой (n = 30). Достоверность различий ($p < 0,05$): * – с результатами контрольной группы; # – с результатами до лечения.

было отмечено, что МТ оказывает негативное влияние на эффективность обработки головным мозгом числовой информации [33]. В проведенном нами исследовании было выявлено достоверное снижение математических способностей у детей с МТ, при этом данное снижение не носило выраженного характера.

Динамика клиничко-психологических показателей у детей с МТ до и после курсового приема Анвифена (в баллах)

Показатель	Основная группа (n = 40)		Контрольная группа (n = 30)
	до лечения (день 0)	через 6 нед (2 нед после окончания курса лечения)	
МТ по sMARS	78,6 ± 8,2**	62,3 ± 7,4*.*	51,3 ± 7,1
Тревожность по СМАС	26,2 ± 5,3*	16,1 ± 6,2*.*	14,3 ± 5,1
Интенсивность цефалгий	6,1 ± 2,7	4,0 ± 2,3#	–
"Аналитические математические способности. Форма А"	4,6 ± 2,4**	5,0 ± 2,2**	10,8 ± 4,1
Оперативная память	10,7 ± 3,5*	13,1 ± 2,9*.*	16,5 ± 3,4
Нарушения сна (общий балл)	64,2 ± 9,0**	49,8 ± 7,7**	38,1 ± 6,3

Примечание. Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Достоверность различий по сравнению с результатами до лечения: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Проведенное исследование показало, что дети с указанной патологией характеризуются не только повышением показателей непосредственно МТ, но и умеренным повышением показателей по шкале CMAS (что свидетельствует о том, что тревога не носит генерализованный характер, но связана с ситуациями проверки знаний).

Ранее E. Commodari, V.L. La Rosa отметили, что МТ часто сочетается с тестовой тревожностью, которая проявляется в ярко выраженных соматических, когнитивных и поведенческих симптомах тревоги, возникающих в ситуациях прохождения теста, что обычно сказывается на его результатах [34].

По нашему мнению, МТ является вариантом школьной фобии – страха перед каким-то аспектом школьной ситуации, сопровождающегося тревогой, соматическими симптомами. Данная ситуация приводит к пропускам школьных занятий. Д.Б. Эльконин отмечал, что школьный возраст является особенно “эмоционально насыщенным”, так как увеличивается количество эмоциогенных объектов в связи с расширением деятельности ребенка [35]. Тревожное расстройство также является важным звеном в происхождении нарушений сна и головных болей напряжения.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о снижении внимания, повышенной импульсивности и истощаемости у детей из основной группы. Как отмечалось ранее авторами нейропсихологических исследований, проведенных у детей с трудностями освоения школьных навыков, для них в целом характерна высокая частота встречаемости дефицита процессов программирования и контроля вместе с признаками дефицита процессов регуляции активности [36]. В этой связи следует отметить ассоциацию между нарушениями внимания и трудностями в эмоциональной регуляции. Так, М.К. Rothbart предложила гипотезу, согласно которой высокий уровень контроля внимания позитивно влияет на эмоциональную регуляцию, снижая уровень негативных эмоций [37]. Дети с большей способностью к контролю внимания лучше контролируют эмоции и поведение, а способность контролировать уровень своего внимания является индексом эмоциональной регуляции [38].

Кроме того, дети с МТ характеризуются снижением оперативной памяти, которая является одной из основ целенаправленного поведения, способствующего сохранению и обработке информации для обеспечения успешного выполнения задачи. Согласно модели N.P. Friedman, A. Miyake, обновление (updating – способность удерживать информацию в рабочей памяти, быстро обновляя ее при необходимости, одновременно предотвращая ее потерю) является одним из трех важнейших компонентов управляющих функций [39].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что применение Анвифена в лечении МТ позволяет уменьшить выраженность как МТ, так и явной

тревожности. Кроме того, применение этого препарата позволяет уменьшить выраженность нарушений сна и головных болей, которые являются частой коморбидной патологией при тревожных расстройствах. Также использование Анвифена позволяет улучшить показатели оперативной памяти.

По результатам наблюдения В.М. Делягина, после применения Анвифена отмечалась значительная положительная динамика состояния пациентов в виде уменьшения частоты ночных пробуждений и жалоб на ночные страхи, повышения аппетита, а также улучшения когнитивных функций [40]. По данным Е.Ф. Лукушкиной и соавт., на фоне приема Анвифена регистрировалось достоверное улучшение качества засыпания, снижался процент таких жалоб, как наличие тревожности перед сном и признаки нарушения качества бодрствования [41]. О.Р. Есин и соавт. продемонстрировали, что Анвифен оказывает положительный эффект на клинические проявления головной боли напряжения [42].

В проведенном нами психофизиологическом исследовании после курса лечения препаратом Анвифен отмечалось снижение невнимательности и выраженное снижение импульсивности. Полученные результаты можно объяснить тем, что транквилизирующее действие Анвифена сочетается с ноотропным эффектом. Таким образом, Анвифен является эффективным средством лечения МТ у детей.

Список литературы

1. Ashcraft M, Moore A. Mathematics anxiety and the affective drop in performance. *Journal of Psychoeducational Assessment* 2009 Jun;27(3):197-205.
2. Kucian K, McCaskey U, O’Gorman Tuura R, von Aster M. Neurostructural correlate of math anxiety in the brain of children. *Translational Psychiatry* 2018 Dec;8(1):273.
3. Maione EA, Waechter S, Risko EF, Fugelsang JA. Reducing the sex difference in math anxiety: the role of spatial processing ability. *Learning and Individual Differences* 2012 Jun;22(3):380-4.
4. Vukovic RK, Kieer MJ, Bailey SP, Harari RR. Mathematics anxiety in young children: concurrent and longitudinal associations with mathematical performance. *Contemporary Educational Psychology* 2013 Jan;38(1):1-10.
5. Suri R, Monroe KB, Koe U. Math anxiety and its effects on consumers’ preference for price promotion formats. *Journal of the Academy of Marketing Science* 2013 May;41(3):271-82.
6. Keshavarzi A, Ahmadi S. A comparison of mathematics anxiety among students by gender. *Procedia – Social and Behavioral Sciences* 2013;83:542-6.
7. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). PISA (Programme for International Students Assessments) 2012 results. Ready to learn: students’ engagement, drive and self-beliefs. Volume III. Paris, France: OECD Publishing; 2013. 524 p.
8. Krinzinger H, Kaufmann L, Willmes K. Math anxiety and math ability in early primary school years. *Journal of Psychology Education Assessment* 2009 Jun;27(3):206-25.
9. Chinn S. Mathematics anxiety in secondary students in England. *Dyslexia* 2009 Feb;15(1):61-8.
10. Szczygiel M, Pieronkiewicz B. Exploring the nature of math anxiety in young children: intensity, prevalence, reasons. *Mathematical Thinking and Learning* 2022;24(3):248-66.

11. Devine A, Fawcett K, Szűcs D, Dowker A. Gender differences in mathematics anxiety and the relation to mathematics performance while controlling for test anxiety. *Behavioral and Brain Functions* 2012 Jul;8(1):33.
12. Hill F, Mammarella IC, Devine A, Caviola S, Passolunghi MC, Szűcs D. Maths anxiety in primary and secondary school students: gender differences, developmental changes and anxiety specificity. *Learning and Individual Differences* 2016;48:45-53.
13. Кодиролы Н., Ковас Ю.В., Тосто М., Купер Е., Будакова А.В., Богданова О.Е. Процессы обработки числовой информации и математическая тревожность студентов в Великобритании и России. *Теоретическая и экспериментальная психология* 2013;6(4):27-38.
14. Dowker A, Sarkar A, Looi CY. Mathematics anxiety: what have we learned in 60 years? *Frontiers in Psychology* 2016;7:508.
15. Vanbinst K, Bellon E, Dowker A. Mathematics anxiety: an intergenerational approach. *Frontiers in Psychology* 2020;11:1648.
16. Ashcraft MH. Math anxiety: personal, educational, and cognitive consequences. *Current Directions in Psychological Science* 2002;11:181-5.
17. Еникеева Р.Ф., Казанцева А.В., Лобаскова М.М., Романова А.Р., Карунас А.С., Малых С.Б., Тихомирова Т.Н., Хуснутдинова Э.К. Вовлеченность генов семейства нейротрофинов в развитие математической тревожности. *Теоретическая и экспериментальная психология* 2017;10(4):25-33.
18. Hembree R. The nature, effects and relief of mathematics anxiety. *Journal for Research in Mathematics Education* 1990 Jan;21(1):33-46.
19. Ma X, Xu J. The causal ordering of mathematics anxiety and mathematics achievement: a longitudinal panel analysis. *Journal of Adolescence* 2004 Apr;27(2):165-79.
20. Maloney EA, Ansari D, Fugelsang JA. Rapid communication: the effect of mathematics anxiety on the processing of numerical magnitude. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 2011 Jan;64(1):10-6.
21. Carey E, Hill F, Devine A, Szűcs D. The chicken or the egg? The direction of the relationship between mathematics anxiety and mathematics performance. *Frontiers in Psychology* 2016;6:1987.
22. Rubinsten O, Tannock R. Mathematics anxiety in children with developmental dyscalculia. *Behavioral and Brain Functions* 2010 Jul;6:46.
23. Passolunghi MC. Cognitive and emotional factors in children with mathematical learning disabilities. *International Journal of Disability, Development and Education* 2011;58(1):61-73.
24. Morsanyi K, Busdraghi C, Primi C. Mathematical anxiety is linked to reduced cognitive reflection: a potential road from discomfort in the mathematics classroom to susceptibility to biases. *Behavioral and Brain Functions* 2014 Sep;10(1):31.
25. Lyons IM, Beilock SL. When math hurts: math anxiety predicts pain network activation in anticipation of doing math. *PLoS One* 2012;7(10):e48076.
26. Young CB, Wu SS, Menon V. The neurodevelopmental basis of math anxiety. *Psychological Sciences* 2012 May;23(5):492-501.
27. Адашкина А.А. Изучение феномена математической тревожности в зарубежной психологии. *Современная зарубежная психология* 2019;8(1):28-35.
28. Sevindir K, Yazici U, Yazici V. Mathematics anxiety: a case study for Kocaeli University. *Procedia. Social and Behavioral Sciences* 2014 Oct;152:637-41.
29. Сурушкина С.Ю., Чутко Л.С., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Польская А.В., Чередниченко Д.В. Особенности эмоциональной регуляции у детей с тревожными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски* 2021;121(11-2):95-102.
30. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. М.: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: НПО "МОДЭК"; 2000. 304 с.
31. Alexander L, Martray C. The development of an abbreviated version of the Mathematics Anxiety Rating Scale. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development* 1989 Oct;22(3):143-50.
32. Greenberg LM, Waldman ID. Developmental normative data on the Test of Variables of Attention (T.O.V.A.). *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 1993 Sep;34(6):1019-30.
33. Будакова А.В., Лиханов М.В., Блониевски Т., Малых С.Б., Ковас Ю.В. Математическая тревожность: этиология, развитие и связь с успешностью в математике. *Вопросы психологии* 2020;66(1):109-9.
34. Comodari E, La Rosa VL. General academic anxiety and math anxiety in primary school. The impact of math anxiety on calculation skills. *Acta Psychologica* 2021 Oct;220:103413.
35. Эльконин Д.Б. К проблеме периодизации психического развития в детском возрасте. *Вопросы психологии* 1971;1:6-20.
36. Ахутина Т.В., Пылаева Н.М. Преодоление трудностей учения: нейропсихологический подход. СПб.: Питер; 2008. 320 с.
37. Rothbart MK. Temperament, development, and personality. *Current Directions in Psychological Science* 2007;16(4):207-12.
38. Eisenberg N, Sulik MJ. Emotion-related self-regulation in children. *Teaching of Psychology* 2012 Jan;39(1):77-83.
39. Friedman NP, Miyake A. Unity and diversity of executive functions: individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex* 2017 Jan;86:186-204.
40. Делягин В.М. Ночные кошмары у детей. *Русский медицинский журнал. Педиатрия* 2012;16:822-4.
41. Лукушкина Е.Ф., Карпович Е.И., Чабан О.Д. Аминофенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. *Русский медицинский журнал* 2014;3:228-31.
42. Есин О.Р., Хайруллин И.Х., Есин Р.Г., Токарева Н.В. Головная боль напряжения: эффективность ГАМКергического препарата анвифен. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;116(2):58-61.

Clinical and Psychophysiological Manifestations of Mathematics Anxiety

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

The purpose of this study was to investigate the clinical and psychophysiological manifestations of mathematics anxiety (MA) in children and to evaluate the effectiveness of Anvifen drug use in treatment of this disorder. Under our supervision there were 40 children suffering from MA at the age of 10 to 13 years. The control group consisted of 30 children aged 10 to 13 years with no symptoms of anxiety disorders. The following research methods were used in the work: CMAS (The Children's Manifest Anxiety Scale) explicit anxiety scale; the Russian version of sMARS (short Mathematics Anxiety Rating Scale); "Random Access Memory" method for quantifying working memory; "Analytical mathematics abilities. Form A" psychological test; T.O.V.A. (Test of Variables of Attention) psychophysiological test to assess the state of attention and the level of impulsivity. The study results showed a significant increase in the indicators of MA and explicit anxiety, a decrease in mathematical abilities, a decrease in attention and working memory, an increased level of impulsivity and exhaustion in MA children. Furthermore, tension headaches and sleep disorders were registered significantly more frequently in children with MA. When reevaluating the condition of children treated with Anvifen, improvement was noted in 60.0% of cases, and in addition to normalizing the emotional background and improving cognitive functions, there was also a decrease in the severity of headaches and sleep disorders.

Key words: anxiety disorders, mathematics anxiety, Anvifen.

Своевременная диагностика и рациональная терапия цереброваскулярных заболеваний в рамках современной стратегии первичной и вторичной профилактики инсульта

С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев

Инсульт является одной из ведущих причин летальности и инвалидности в мире. В последние годы на фоне общего развития нейронаук происходит существенная эволюция представлений об этиологии, патогенетических механизмах инсульта и терапевтических подходах к ведению пациентов с инсультом. В настоящей работе изложен ряд теоретических и практических аспектов ведения пациентов с сосудистой патологией головного мозга, основанных на результатах многоцентровых клинических исследований, опыте работы ведущих экспертов, которые подчеркивают важность своевременного распознавания того или иного цереброваскулярного заболевания. Подробно рассмотрена фармакотерапия пациентов с цереброваскулярной патологией. Показана важность использования препаратов с нейропротективным потенциалом, среди которых особое место занимают антигипоксанты с плейотропным механизмом действия (Брейнмакс).

Ключевые слова: инсульт, лечение, профилактика, нейропротекция, Брейнмакс.

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – вторая по частоте причина смертности среди взрослого населения, уступающая только заболеваниям сердца. Цереброваскулярные заболевания объединяют как острые, так и хронические нарушения мозгового кровообращения, среди которых инсульт – наиболее тяжелое и инвалидизирующее патологическое состояние.

В России ежегодно регистрируется примерно 400–450 тыс. инсультов (в том числе 80–85% ишемических), из которых до 200 тыс. заканчиваются летально (приблизительно 35% больных умирают в остром периоде заболевания), а из выживших пациентов не менее 80% остаются инвалидами, несмотря на сотни публикаций об эффективном лечении этой патологии [1–4]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости инсультов у лиц молодого возраста вследствие существенного “омоложения” артериальной гипертонии и

атеросклероза, манифестация которых стала часто встречаться даже в 30–40-летнем возрасте [5, 6]. Существенное значение в развитии ЦВЗ имеет и характерное для пандемии COVID-19 состояние хронического психоэмоционального стресса, что в сочетании с метаболическим синдромом, неблагоприятными экологическими факторами и вредными привычками приводит к нарушению биосинтеза белков в церебральных нейронах, повышению проницаемости клеточных мембран, дестабилизации нейромедиаторных систем, снижению активности эндогенной системы антиоксидантной защиты и другим изменениям [2, 7, 8].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, установлено свыше 300 факторов риска, связанных с ЦВЗ и инсультом, они сведены в 4 категории:

- а) основные модифицируемые факторы риска (высокое артериальное давление, атеросклероз, курение, гиподинамия, ожирение, нерациональная диета, сахарный диабет);
- б) второстепенные модифицируемые факторы риска (социальный статус, психические расстройства, эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, прием определенных медикаментов);
- в) немодифицируемые факторы риска (возраст, наследственность, национальность, пол);
- г) “новые” факторы риска (COVID-19, гипергомоцистемия, васкулиты, коагулопатии) [4, 7, 9–11].

Вышеуказанные факторы активизируют главное патогенетическое звено ЦВЗ – эндотелиальную дисфункцию

Кафедра и клиника нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, Санкт-Петербург.

Сергей Анатольевич Живолупов – докт. мед. наук, профессор.

Игорь Николаевич Самарцев – докт. мед. наук, ст. преподаватель.

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

в магистральных и малых сосудах, а также способствуют изменению реологических свойств крови, которые лежат в основе тромбообразования; всё это в итоге инициирует процесс острой или хронической церебральной ишемии. Однако особенности течения ЦВЗ определяются степенью толерантности мозговой ткани к гипоксии, компенсаторными возможностями мозгового кровотока и реактивностью нейроиммунноэндокринной системы. При этом нейропластические и ауторегулирующие механизмы мозга в совокупности с гуморальными факторами гомеостаза могут в значительной степени обеспечивать адекватные энергетические потребности нервной системы и способствовать сохранению клинического благополучия. Когда наступает истощение этих механизмов или "сбой" ауторегуляции в условиях внезапного уменьшения просвета сосуда (тромбоз, эмболия) либо повреждения целостности сосудистой стенки (диссекция), возникает клиническое событие – транзиторная ишемическая атака или инсульт. В связи с этим очевидна необходимость своевременного выявления ранних признаков ЦВЗ для проведения адекватных медицинских мероприятий по компенсации мозгового кровотока и защите мозга от ишемического поражения [2, 12, 13].

Данные исследований по проблеме ЦВЗ, их лечения и профилактики

В большинстве исследований, посвященных хронической цереброваскулярной патологии, основной акцент делается на проблеме нарушения когнитивных функций. Некоторые авторы уделяют большое внимание таким проявлениям ЦВЗ, как аффективные расстройства и нарушение функции равновесия, отмечая, что вероятность их возникновения напрямую связана с возрастом пациентов, длительностью действия сосудистых факторов риска и с конкретной локализацией поражения в структурах головного мозга [12, 14, 15]. В то же время корреляция между степенью статодинамических нарушений и выраженностью когнитивных и аффективных расстройств на ранних стадиях ЦВЗ не установлена, что может быть связано с различной локализацией ишемического церебрального поражения в дебюте заболевания [15].

По мере прогрессирования ЦВЗ формируется диффузное поражение головного мозга, а совокупный эффект очагов диссинапсии формирует "классический" клинический фенотип больного: когнитивный дефицит, аффективные и постуральные нарушения, а также тазовые расстройства. В большинстве случаев при клинико-неврологическом обследовании у таких пациентов выявляются снижение когнитивных функций, нарушение походки (шаркающая походка с укороченным шагом), неустойчивость настроения и страх падения. По мере развития патологического процесса в головном мозге присоединяются более сложные моторные нарушения в виде затруднений инициации движений, неустойчивости на поворотах и связанные с ними

падения несинкопального типа (интегративное нарушение двигательного контроля) [16].

В основе своевременной идентификации ЦВЗ лежит выявление с помощью клинических и инструментальных методов причинно-следственной связи между паттерном нарушения церебрального кровоснабжения и клиническими признаками церебральной патологии. При проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) у таких больных визуализируются множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, видимые расширения периваскулярных пространств (криблоры), диффузное поражение белого вещества мозга (лейкоареоз), микроинфаркты, церебральные микрокровоизлияния, церебральная атрофия. Эти изменения связывают с глутаматной эксайтотоксичностью, активацией внутриклеточных ферментов и накоплением внутриклеточного Ca^{2+} , повышением синтеза оксида азота и формированием оксидантного стресса, развитием локальной воспалительной реакции, повреждением гематоэнцефалического барьера и церебральными микроциркуляторными нарушениями. Кроме того, в ишемизированных участках головного мозга происходит нарушение ауторегуляции кровотока, поэтому снижение системного артериального давления может вызывать снижение перфузионного давления в зоне церебрального инфаркта и усиливать функциональный дефицит. При этом риск увеличения объема очага ишемии, связанного с гипоперфузией, выше для подкорковых областей, имеющих менее развитую сеть коллатералей [2, 4, 17–20].

Учитывая всё вышеизложенное, "идеальная" первичная и вторичная профилактика инсультов должна включать лечебные программы, направленные не только на терапию основного заболевания (коррекция факторов риска и борьба с артериальной гипертензией, атеросклерозом, васкулитами и др.), но и на восстановление церебральной гемодинамики и повышение толерантности нервной ткани к гипоксии (нейропротекция) [21–24]. Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, доказывающих эффективность препаратов с предполагаемым нейропротективным действием, возможность нейропротекции при инсульте подтверждается экспериментальными данными: установлено, что окклюзия магистральных сосудов вызывает мозговой инфаркт в зоне ишемии только через 20 мин и более, достигая максимального размера через 3 ч, при этом чем моложе подопытное животное, тем больше времени нужно для формирования зоны некроза [25].

До настоящего времени в нашей стране наблюдается возрастание частоты встречаемости острых нарушений мозгового кровообращения, что требует огромных финансовых средств для лечения и реабилитации этой категории пациентов. При назначении медикаментозной терапии врачу стоит учитывать ряд значимых побочных эффектов тех или иных традиционно используемых лекарственных

препаратов. Так, антиагреганты при отсутствии постоянного контроля могут вызывать осложнения (обострение гастрита или язвенной болезни, геморрагии), а использование антикоагулянтов, особенно у больных с обширными инсультами, увеличивает риск геморрагической трансформации ишемического инсульта (ИИ) [9, 10, 13, 23, 26]. При использовании статинов могут развиваться статин-ассоциированные миопатии, новые случаи сахарного диабета и инсулиновая резистентность, гепатопатии, геморрагические инсульты, онкологические заболевания и др. Не случайно Европейское общество атеросклероза предложило термин "непереносимость статинов", которая может наблюдаться у 10–15% пациентов [27].

Нейропротекторы лишены большинства ограничений, связанных с сопутствующей патологией, тяжестью состояния пациентов, и могут использоваться при любой форме ЦВЗ (острой или хронической). В частности, нейропротекция позволяет прерывать глутамат-кальциевый каскад, разворачивающийся в первые минуты и часы после инсульта и способствующий формированию очагового некроза на фоне ишемии мозга; она обеспечивает прерывание отсроченных механизмов клеточной гибели, таких как гиперпродукция оксида азота, оксидантный стресс, активация микроглии и связанные с ней иммунные сдвиги, локальные воспалительные процессы, нарушение микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера [1, 3, 21, 28, 29].

Круг потенциальных нейропротекторов включает антиоксиданты, препараты с противовоспалительным эффектом, а также лекарственные соединения, улучшающие трофическое обеспечение нейроматрикса и предотвращающие апоптоз, улучшающие нейропластичность, способствующие активации образования полисинаптических связей и увеличению плотности рецепторов. Применительно к острым формам ЦВЗ, использование нейропротекторов может позволить увеличить период терапевтического окна для проведения активной реперфузии и купировать каскад патологических процессов, инициирующих отсроченную гибель нервных клеток (апоптоз и некроз) в зоне пенумбры [4, 21, 22, 30–32].

Исторически первым (1972 г.) представителем группы ноотропов, который был использован в качестве нейропротектора в терапии ИИ для уменьшения неврологического дефицита и восстановления когнитивных функций, стал препарат пирацетам. Однако в рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях PASS и PASS II было отмечено отсутствие эффективности пирацетама в лечении острого ИИ [22]. В результате дальнейшей научно-исследовательской работы были изучены терапевтические эффекты различных групп препаратов в лечении пациентов с острыми и хроническими формами ЦВЗ [1]. В идеале, нейропротективная терапия должна предполагать контроль над максимальным числом компонентов

ишемического повреждения при ЦВЗ посредством применения препаратов разнонаправленного действия. К числу последних можно отнести антигипоксанты и антиоксиданты, оказывающие эффективное воздействие на церебральную гемодинамику и метаболизм.

В 2022 г. в Российской Федерации был зарегистрирован новый лекарственный препарат из группы нейропротекторов и антиоксидантов – Брейнмакс, в процессе приготовления лекарственной формы которого образуется янтарно-кислый координационный комплекс. Активные компоненты комплекса (этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) и мельдония дигидрат) связаны между собой нековалентным электростатическим межмолекулярным взаимодействием, которое обеспечивает выгодную конформацию молекул компонентов для лучшего связывания с рецепторами и более выраженного действия. Препарат производится в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций и капсул. Данный янтарно-кислый координационный комплекс позволяет нивелировать действие окислительного стресса на структуры головного мозга, улучшать энергетический потенциал нейронов и нейроглии, повышать толерантность нервной ткани к гипоксии и контролировать эндотелиальную дисфункцию. Вышеуказанные эффекты препарата Брейнмакс связаны с ингибированием свободнорадикальных процессов, что позволяет стабилизировать клеточные мембраны, активизировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать рецепторные комплексы и ионные токи, усиливать связывание эндогенных индукторов патологических реакций, улучшать синаптическую передачу и межнейронное взаимодействие [29, 30].

В целом, спектр фармакологических эффектов препарата реализуется на трех уровнях: митохондриальном (за счет улучшения работы дыхательной цепи), клеточном и сосудистом (индуцирует биосинтез оксида азота в эндотелии кровеносных сосудов, что уменьшает сопротивление периферических кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов, увеличивает эластичность мембран эритроцитов). Всё это не только позволяет уменьшить ишемическое повреждение нервной ткани, но и способствует нейрорепарации. Синергическое фармакодинамическое взаимодействие компонентов препарата Брейнмакс повышает их нейропротективный потенциал, реализуемый в улучшении когнитивных функций, повышении работоспособности, нормализации психоэмоционального состояния и улучшении сна [29, 30]. Эти данные подтверждаются результатами многоцентрового рандомизированного клинического исследования, результаты которого были опубликованы в статье М.М. Танашиян и соавт. В исследовании при сравнении терапевтической эффективности препарата Брейнмакс, ЭМГПС и триметилгидразиния пропионата (ТМГП) у 180 пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ИИ выявлено положительное влияние вышеуказанных лекарственных

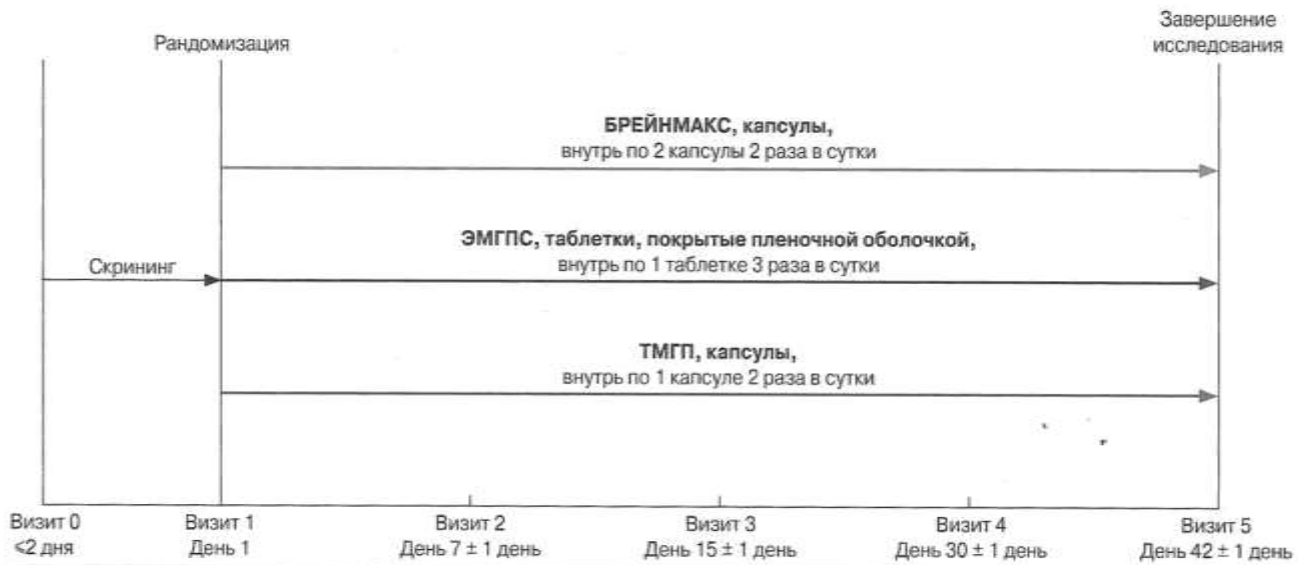


Рис. 1. Дизайн исследования.

ных средств на повышение функциональной активности больных, регресс неврологического дефицита, улучшение когнитивных функций [29]. Однако в группе пациентов, у которых применялся препарат Брейнмакс, было обнаружено более значимое улучшение клинического состояния по всем первичным и вторичным критериям оценки эффективности (в частности, по уровню жизнедеятельности, степени неврологического дефицита, восстановлению когнитивных функций). Кроме того, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что Брейнмакс обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности.

В публикации В.Н. Шишковой и соавт. были проанализированы данные клинического исследования, включавшего 60 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, перенесших первый ИИ в каротидной или вертебрально-базилярной системе и получавших препарат Брейнмакс. К 25-му дню лечения у пациентов отмечалась значимая положительная динамика в отношении суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), что свидетельствовало об улучшении когнитивных функций на фоне проводимой терапии [30].

На базе 6 исследовательских центров на территории РФ было проведено открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Брейнмакс (капсулы) у пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде.

Материал и методы

В исследование было включено 180 пациентов. Пациенты с ИИ мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет включительно, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям невключения, представленным в табл. 1.

Основные демографические характеристики пациентов приведены в табл. 2.

Участники исследования методом простой рандомизации были распределены в 3 группы (рис. 1). Общая продолжительность исследования для пациента составляла не более 45 дней, из которых период терапии составлял не более 40 дней. Применение исследуемого препарата/препаратов сравнения осуществлялось на фоне базисной терапии в условиях стационара и/или амбулаторно.

Группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным показателям. Пациенты 1-й группы получали препарат Брейнмакс по 2 капсулы 2 раза в сутки в первой половине дня (до 17:00). Пациенты 2-й группы получали препарат ЭМГПС по 1 таблетке 3 раза в сутки. Пациенты 3-й группы получали препарат ТМГП по 1 капсуле 2 раза в сутки в первой половине дня (до 17:00).

Не разрешалось назначение/применение препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (реамберин, ремаксол, цитофлавин); витамина B₆ и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов.

Первичным критерием оценки эффективности служил средний балл по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) к визиту 5. Вторичными критериями оценки эффективности служили:

- средний балл по mRS к визиту 3;
- доля пациентов, у которых к визиту 5 показатель по mRS составил 0–1 балл;
- динамика суммарного балла по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS);
- динамика суммарного балла по индексу мобильности Ривермид (Rivermead mobility index, RMI);

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование (приводятся в сокращении)

Критерии включения	Критерии невключения
1. Возраст 18–80 лет включительно*	1. Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата/препаратов сравнения, а также препаратов, содержащих соль янтарной кислоты и витамин В ₆ , сульфитам
2. Впервые выявленный ИИ в каротидной или вертебрально-базиллярной системе, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ/МРТ)	2. Наличие противопоказаний или неспособность пациента пройти процедуру КТ/МРТ
3. Оценка по шкале NIHSS от 3 до 15 баллов (включительно)*	3. Наличие любого из следующих нейровизуализационных (КТ/МРТ) признаков: а) внутрисерпное кровоизлияние б) геморрагическая трансформация зоны инфаркта мозга в) субарахноидальное кровоизлияние г) опухоль мозга д) артериовенозная мальформация е) абсцесс мозга ж) аневризма церебральных сосудов з) злокачественное течение инфаркта мозга
4. Оценка по модифицированной шкале Ранкина от 3 до 5 баллов (включительно)*	4. Повторный ИИ
5. Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после его окончания	5. Геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе
6. Подписание и датирование пациентом формы информированного согласия	6. В анамнезе: хирургическое вмешательство, черепно-мозговая травма в течение 6 мес до скрининга, выраженные когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы, демиелинизирующие заболевания нервной системы, перемежающаяся хромота, ампутация конечности или повреждение плечевого или тазобедренного сустава, системные заболевания соединительной ткани, остеоартроз III–IV рентгенологической стадии, хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по классификации NYHA, хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии, неконтролируемый сахарный диабет, ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С, злокачественные новообразования (за исключением пациентов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, пациентов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой <i>in situ</i>), алкоголизм, наркотическая зависимость, злоупотребление психоактивными веществами, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология
	7. Инфаркт миокарда в течение 3 мес до скрининга
	8. Нестабильная стенокардия напряжения*
	9. Нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта, менее 50 мл/мин)*
	10. Нарушение функции печени (АсАТ и/или АлАТ ≥ 2 ВГН и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН)*
	11. Острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.) в течение 4 нед до скрининга
	12. Другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания
	13. Нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры протокола (по мнению врача-исследователя)
	14. Беременность или период грудного вскармливания
	15. Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес до включения в исследование
	16. Прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствовали включению пациента в исследование
	17. Время от начала возникновения симптомов острого ИИ до рандомизации более 72 ч**
	18. Применение препаратов на основе ЭМГПС или мельдония на протяжении 3 дней подряд и более в течение 2 нед до рандомизации**

* На момент скрининга.

** Дополнительные критерии невключения, оцениваемые на визите рандомизации.

Обозначения: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национальных институтов здоровья США), NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Таблица 2. Основные демографические характеристики пациентов в исследовании в целом и при распределении по группам (на момент визита 0)

Показатель	Все пациенты (n = 180)	Брейнмакс (n = 60)	ТМГП (n = 60)	ЭМГПС (n = 60)
Возраст, годы	62,11 ± 8,32	61,47 ± 8,81	62,9 ± 8,88	61,95 ± 7,26
Рост, см	170,25 ± 8,31	170,70 ± 8,01	170,23 ± 9,11	169,82 ± 7,89
Масса тела, кг	76,40 ± 8,37	76,43 ± 7,68	77,07 ± 9,36	75,70 ± 8,07
ИМТ, кг/м ²	26,37 ± 2,29	26,25 ± 2,14	26,6 ± 2,60	26,25 ± 2,12
Мужчины, n (%)	85 (47,22)	31 (51,67)	27 (45,00)	27 (45,00)
Сопутствующие состояния, n (%)	95 (52,78)	29 (48,33)	33 (55,00)	33 (55,00)
АГ, n (%)	83 (47,98)	28 (45,16)	33 (47,14)	22 (53,66)
ИБС, n (%)	19 (10,98)	8 (12,90)	6 (8,57)	5 (12,20)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (6,36)	5 (8,06)	4 (5,71)	2 (4,88)

Обозначения: АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела.

- динамика суммарного балла по MoCA;
- динамика суммарного балла по батарее тестов для оценки лобной дисфункции;
- динамика клинического состояния по шкале депрессии Бека II;
- динамика клинического состояния по шкале общего клинического впечатления об изменениях (Clinician's Global Impressions of Change, CGI-C).

Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документально оформленного (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22). Уровни значимости и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя, за уровень значимости было принято 0,05.

Результаты

В результате проведенного исследования во всех группах отмечалась положительная динамика состояния пациентов, которая отразилась в уменьшении средних показателей при оценке по mRS. Статистически значимые изменения показателей по mRS были выявлены при сравнении их динамики между 1-й, 2-й и 3-й группами. По результатам исследования первичной конечной точки, динамика показателей по mRS в группе, получавшей препарат Брейнмакс, к 42-му дню (по завершении курсовой терапии) составила $1,33 \pm 0,88$ балла, в группе ЭМГПС – $0,90 \pm 0,67$ балла, а в группе ТМГП – $0,65 \pm 0,55$ балла (рис. 2). При сравнении медианы изменения суммы баллов по mRS по визитам относительно исходного уровня уже начиная с визита 3 (с 15-го дня) отмечались статистически достоверные различия динамики показателей между группами. На фоне терапии наблюдалась нарастающая положительная динамика, наиболее выраженная в группе, получавшей Брейнмакс.

Таким образом, курсовая терапия янтарно-кислым координационным комплексом Брейнмакс с высокой степенью достоверности привела к более выраженному терапевтическому эффекту, чем терапия каждым из монопрепаратов по отдельности. Брейнмакс доказанно более значимо влиял на улучшение неврологического статуса пациентов после перенесенного ИИ, уровень дееспособности и мобильности пациентов в раннем восстановительном периоде, способствовал снижению степени инвалидизации пациентов: на фоне применения препарата было достигнуто достоверное уменьшение нарушений жизнедеятельности более чем в 2 раза уже после 1-го курса терапии.

Также в исследовании оценивалась доля пациентов, у которых был достигнут показатель 0–1 балл по mRS к 42-му дню (к концу курсового лечения): в группе, получавшей Брейнмакс, доля пациентов с показателем 0–1 балл по mRS составила 54,24% (32 пациента), из них 0 баллов был достигнут у 17 пациентов (28,81%), 1 балл – у 15 (25,42%).

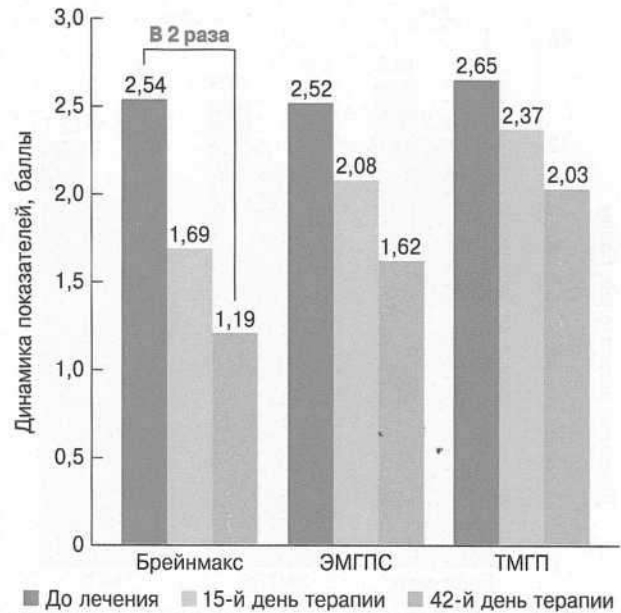


Рис. 2. Динамика показателей (сумма баллов) по mRS в группах. Здесь и на рис. 3–7: $p < 0,00001$.

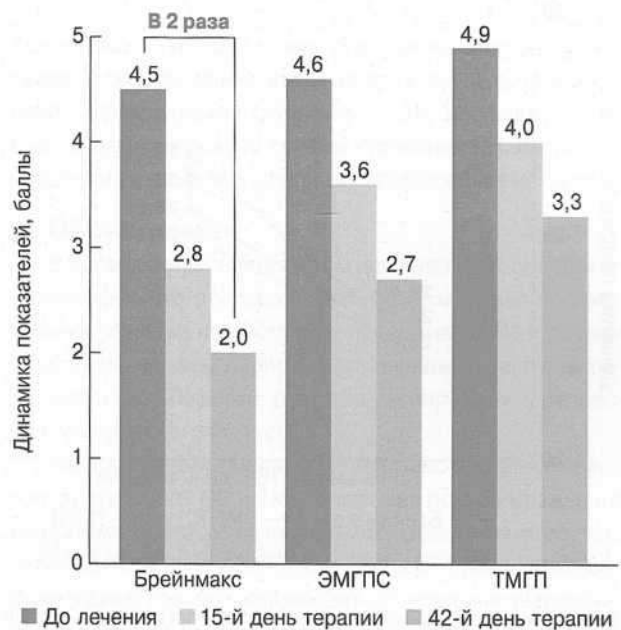
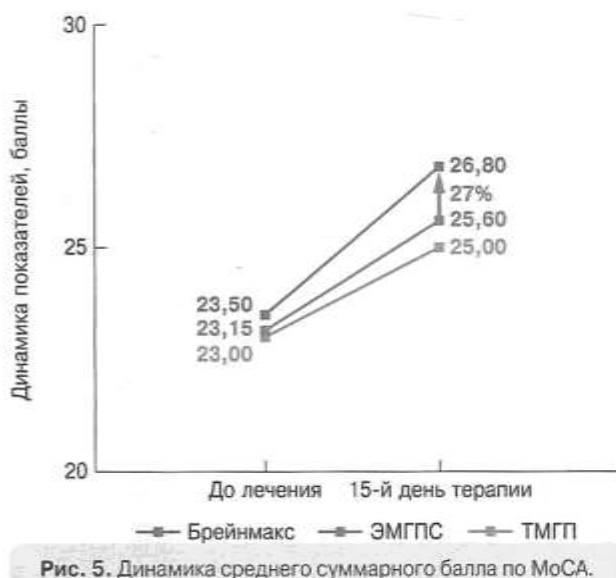
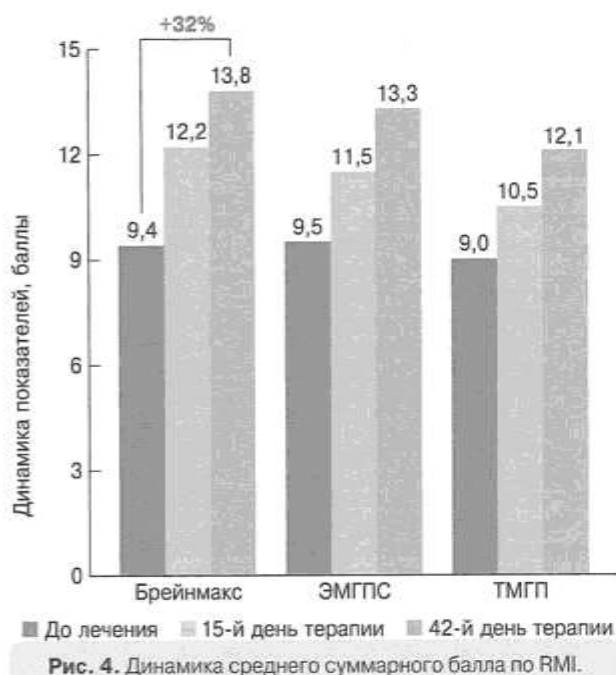


Рис. 3. Динамика среднего суммарного балла по NIHSS.

В группе, получавшей ЭМГПС, доля пациентов с показателем 0–1 балл по mRS составила 31,67% (19 пациентов), из них 0 баллов был достигнут у 5 пациентов (8,33%), 1 балл – у 14 (23,33%). В группе, получавшей ТМГП, доля пациентов с показателем 0–1 балл по mRS составила 10% (6 пациентов), из них 0 баллов был достигнут у 1 пациента (1,67%), 1 балл – у 5 (8,33%). Таким образом, показатель 0 баллов (отсутствие симптомов) уже после 1-го курса терапии в основной группе был достигнут более чем у 1/3 пациентов, а показатель 1 балл (отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, пациент способен выполнять все по-



вседневные обязанности) после курсового лечения был достигнут у 1/4 пациентов, т.е. более половины пациентов основной группы смогли практически полностью вернуть утраченные навыки и качество жизни уже через 6 нед.

В группе, получавшей препарат Брейнмакс, по результатам оценки суммарного балла по NIHSS показателей чувствительности, двигательной активности, качества речи была отмечена нарастающая положительная динамика на фоне курсового лечения (рис. 3), достоверно более выраженная в сравнении с группами пациентов, получавших традиционную терапию. Так, в группе препарата Брейнмакс и в группах препаратов сравнения ЭМГПС и ТМГП к окончанию терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение степени тяжести состояния пациентов. При этом прием

препарата Брейнмакс привел к более выраженному уменьшению степени тяжести заболевания в раннем восстановительном периоде инсульта: было достигнуто достоверное снижение показателей степени тяжести более чем в 2 раза в сравнении с группами, получавшими терапию монопрепаратами, уже после первого курса терапии.

Изменения динамики суммарного балла по RMI оценивались по результатам, полученным в середине и в конце курсового лечения, относительно данных на старте терапии. Так, в группе, получавшей Брейнмакс, статистически достоверные различия с двумя другими группами отмечались уже начиная с визита 3 (с 15-го дня) (рис. 4). Прием препарата Брейнмакс на 6-й неделе терапии сопровождался более выраженной динамикой суммарного балла по RMI, что свидетельствовало об увеличении степени мобильности пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде на фоне проводимой терапии по сравнению с терапией препаратами ЭМГПС и ТМГП: в основной группе количество пациентов, отмечавших отсутствие сложностей с передвижением и выполнением повседневных дел, было на 32% больше, чем в группах сравнения.

По результатам исследования когнитивной сферы по MoCA отмечалась выраженная, статистически значимая разница уже начиная с 15-го дня терапии: в группе, получавшей Брейнмакс, средний показатель составил $26,78 \pm 2,29$ балла, в группе ЭМГПС – $25,62 \pm 2,89$ балла, в группе ТМГП – $25,13 \pm 2,27$ балла (рис. 5). Несмотря на то что улучшение когнитивных функций отмечалось у пациентов всех 3 групп на фоне проводимого лечения, для янтарно-кислого координационного комплекса Брейнмакс был получен более выраженный терапевтический эффект по сравнению с монопрепаратами: Брейнмакс на 27% эффективнее восстанавливал когнитивные функции уже через 15 дней лечения.

При анализе суммарного балла по батарее тестов для оценки лобной дисфункции в группе, получавшей Брейнмакс, была отмечена нарастающая положительная динамика на фоне курсовой терапии (рис. 6), достоверно более выраженная по сравнению с группами пациентов, получавших лечение монопрепаратами. По этому показателю препарат Брейнмакс уже к 42-му дню лечения оказался на 20% эффективнее по сравнению с традиционной терапией.

Изменения показателей по шкале депрессии Бека оценивались по результатам, полученным в середине и в конце лечения, относительно данных на старте терапии, в сравнении с результатами, полученными на визите рандомизации (визит 1). Несмотря на то что пациенты, включенные в исследование, характеризовались незначительным уровнем депрессии, статистически достоверные различия между группами при сравнении динамики суммарного балла по шкале депрессии Бека отмечались уже начиная с визита 3 (середина курсовой терапии, 15-й день) (рис. 7).

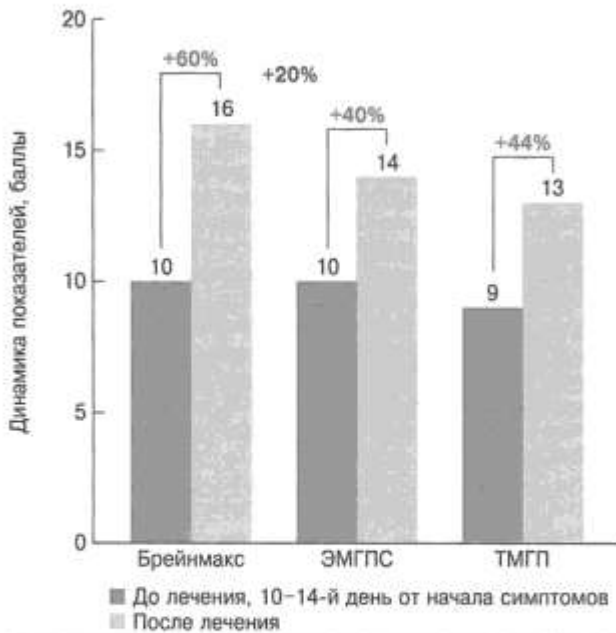


Рис. 6. Динамика суммарного балла по батарее тестов для оценки лобной дисфункции.

При оценке по шкале CGI-C также были установлены статистически достоверные различия между группами на 15-й и 42-й дни терапии (в середине и в конце курсового лечения). Так, во всех группах отмечалась положительная динамика в отношении изменения состояния пациентов, оцениваемого по шкале CGI-C, при этом между группой, получавшей препарат Брейнмакс, и группами, получавшими препараты сравнения, наблюдалась статистически значимая разница по доле пациентов, у которых было достигнуто значительное или заметное улучшение клинического состояния, что свидетельствовало о более выраженном влиянии янтарно-кислого координационного комплекса Брейнмакс на динамику клинического состояния у пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде.

Оценка безопасности. В результате межгруппового сравнения по наличию нежелательных явлений (НЯ), степени тяжести НЯ, причинно-следственной связи НЯ с терапией, исходу НЯ между сопоставляемыми группами не выявлено статистически значимых различий. Таким образом, терапия препаратом Брейнмакс характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Доля пациентов с зарегистрированными случаями НЯ в популяции составила 4,44%. Среди зарегистрированных НЯ 100% были легкой степени тяжести: пациенты отмечали головную боль (половина случаев НЯ), тошноту (20% случаев НЯ), а также единичные жалобы на головокружение (10% случаев НЯ), боль в животе (10% случаев НЯ), сонливость (10% случаев НЯ). Жалобы носили транзиторный характер и не требовали отмены лечения. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов показал, что "выздоровление без последствий" отмечалось в 100% случаев (10/10). В результате межгруп-

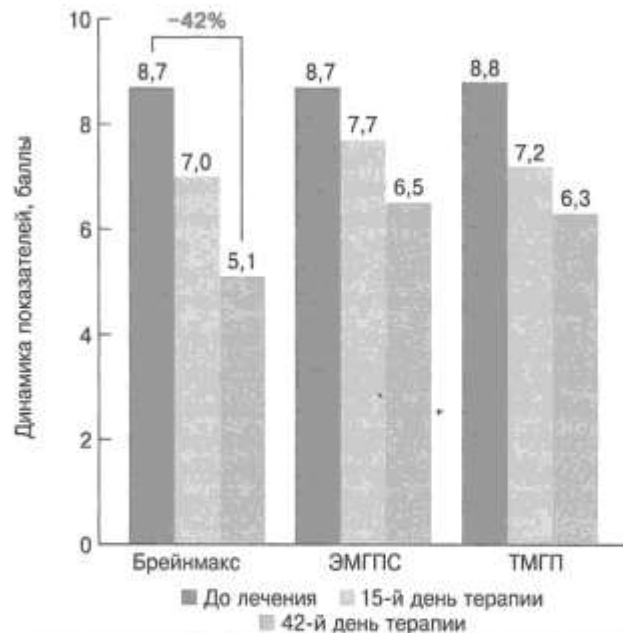


Рис. 7. Динамика среднего суммарного балла по шкале депрессии Бека.

пового сравнения по наличию НЯ и причинно-следственной связи не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев серьезных НЯ. Летальных исходов в течение всего периода исследования не было.

Обсуждение

В проведенном клиническом исследовании продемонстрировано, что препарат Брейнмакс оказывал положительное влияние на состояние пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде в отношении уровня дееспособности, мобильности, когнитивных нарушений, депрессии, клинического статуса.

Лекарственный препарат Брейнмакс по сравнению с препаратами ЭМГПС и ТМГП оказывал более выраженное положительное влияние на динамику клинического состояния пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде. Выявляемый клинический эффект в отношении неврологического статуса пациентов свидетельствует о синергизме действия компонентов препарата, направленного на снижение выраженности неврологических нарушений.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что по сравнению с терапией препаратами ЭМГПС и ТМГП применение препарата Брейнмакс у пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде приводило к более выраженному, статистически значимому уменьшению степени тяжести заболевания, улучшению когнитивных функций, снижению уровня депрессии. Также применение препарата Брейнмакс достоверно способствовало улучшению дееспособности и повышению степени мобильности пациентов, превосходя эффект монотерапии препаратами ЭМГПС и ТМГП.

Результаты исследования показали, что терапия препаратом Брейнмакс характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Препарат Брейнмакс не оказывал влияния на жизненно важные функции организма. При этом профиль безопасности янтарнокислого координационного комплекса Брейнмакс оказался сопоставимым с таковым препаратов сравнения – ЭМГПС и ТМГП.

Заключение

Многообразие этиологических факторов, вызывающих развитие ЦВЗ, усложняет задачу дифференциальной диагностики их отдельных патогенетических форм, возможность прогнозировать острое нарушение мозгового кровообращения и определить главный вектор терапевтического воздействия. В связи с этим «конструирование» элементов комплексной терапии больных данной категории напрямую связано с современными представлениями о механизмах повреждающего действия церебральной ишемии, а приоритеты медикаментозной терапии определяются коморбидностью, стадией заболевания и направлены на первичную и вторичную профилактику инсультов [33, 34].

Принцип раннего использования нейропротекторов при инсультах предполагает воздействие на основную мишень, которой является область ишемической полушария. Именно в ней возможно восстановление структуры и функций поврежденной нервной ткани. Актуальная интерпретация патогенеза ЦВЗ требует обязательного назначения пациентам с этой патологией современных антигипоксантов (Брейнмакс) длительными курсами (2–3 мес) для увеличения толерантности жизненно важных тканей (миокард, вещество мозга) к гипоксии. Терапия препаратом Брейнмакс обеспечивает восстановление утраченных функций, снижение степени инвалидизации, уменьшение бремени острого нарушения мозгового кровообращения для пациента, его семьи и государства вне зависимости от пола, возраста и наличия коморбидной патологии.

Конфликт интересов. Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

Список литературы

1. Камчатнов П.Р., Абушева Б.А., Евзельман М.А., Есин Р.Г., Коляк Е.В., Новикова Л.Б., Приказчиков С.В., Рябов А.Г., Умарова Х.Я., Бойко А.Н. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(3-2):10-4.
2. Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(11):65-73.
3. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарнисов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинина Е.В., Новикова М.Д., Кербиков О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт 2006;18:47-54.
4. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. М.: Медицина; 2006: 12-6.
5. Табеева Г.Р., Калимеева Е.Ю., Коберская Н.Н., Гереева С.И. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии головного мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017;9(3):36-41.
6. Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2011 Sep-Oct;20(5):443-9.
7. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 2000 Sep-Oct;10(5):335-51.
8. Kim YJ, Kwon HK, Lee JM, Cho H, Kim HJ, Park HK, Jung NY, San Lee J, Lee J, Jang YK, Kim ST, Lee KH, Choe YS, Kim YJ, Na DL, Seo SW. Gray and white matter changes linking cerebral small vessel disease to gait disturbances. *Neurology* 2016 Mar;86(13):1199-207.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 Jan;324(7329):71-86.
10. Goldstein LB. Novel platelet antiaggregants and the changing landscape of stroke prevention. *The Lancet. Neurology* 2011 Aug;10(8):678-80.
11. Penado S, Cano M, Acha O, Hernández JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *The American Journal of Medicine* 2003 Feb;114(3):206-10.
12. Pinter D, Ritchie SJ, Doubal F, Gattringer T, Morris Z, Bastin ME, Del C Valdés Hernández M, Royle NA, Corley J, Muñoz Maniega S, Pattie A, Dickie DA, Staals J, Gow AJ, Starr JM, Deary IJ, Enzinger C, Fazekas F, Wardlaw J. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance. *Science Reports* 2017 Jan;7:41637.
13. Qureshi AI, Chaudhry SA, Hassan AE, Zacharatos H, Rodriguez GJ, Suri MF, Lakshminarayan K, Ezzeddine MA. Thrombolytic treatment of patients with acute ischemic stroke related to underlying arterial dissection in the United States. *Archives of Neurology* 2011 Dec;68(12):1536-42.
14. van der Holst HM, van Uden IW, Tuladhar AM, de Laat KF, van Norden AG, Norris DG, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LC, de Leeuw FE. Factors associated with 8-year mortality in older patients with cerebral small vessel disease: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) study. *JAMA Neurology* 2016 Apr;73(4):402-9.
15. Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Current Opinion in Neurology* 2021 Apr;34(2):246-57.
16. Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, Lear SA, Wielgosz A, Sharma M, Poirier P, Stotts G, Black SE, Strother S, Noseworthy MD, Benavente O, Modi J, Goyal M, Batool S, Sanchez K, Hill V, McCreary CR, Frayne R, Islam S, DeJesus J, Rangarajan S, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Annals of Neurology* 2015 Feb;77(2):251-61.
17. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *International Journal of Stroke* 2016 Jan;11(1):6-18.
18. Chen H, Zhang M, Liu G, Wang X, Wang Z, Ma H, Pan Y, Wang D, Wang Y, Feng T. Effect of small vessel disease burden and lacunes on gait/posture impairment in Parkinson's disease. *Neurological Sciences* 2020 Dec;41(12):3617-24.
19. Lau KK, Li L, Schulz U, Simoni M, Chan KH, Ho SL, Cheung RTF, Küker W, Mak HKF, Rothwell PM. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: validation in 2 large cohorts. *Neurology* 2017;88(24):2260-7.

20. Meseguer E, Lavallée PC, Mazighi M, Labreuche J, Cabrejo L, Olivot JM, Abboud H, Slaoui T, Lapergue B, Guidoux C, Klein IF, Touboul PJ, Amarenco P. Yield of systematic transcranial Doppler in patients with transient ischemic attack. *Annals of Neurology* 2010 Jul;68(1):9-17.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(12):90-101.
22. De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo JM. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke* 1997 Dec;28(12):2347-52.
23. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May;285(19):2486-97.
24. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Academic Emergency Medicine* 2006 Feb;13(2):174-80.
25. Fluri F, Schuhmann MK, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Design, Development and Therapy* 2015 Jul;9:3445-54.
26. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009 Apr;180(8):821-7.
27. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Здиховская И.И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архив внутренней медицины* 2018;8(4):266-76.
28. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологический журнал* 2007;4:1-5.
29. Танащян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я., Кузнецова П.И. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Терапевтический архив* 2022;94(6):748-55.
30. Шишкова В.Н., Капустина Л.А., Имамгаязова К.Э. Современный взгляд на перспективы медикаментозной терапии в постинсультной нейрореабилитации. *Медицинский совет* 2022;16(11):8-17.
31. Maiti R, Agrawal N, Dash D, Pandey B. Effect of pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Vascular Pharmacology* 2007 Aug-Sep;47(2-3):118-24.
32. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *Русский медицинский журнал* 2009;4:261-6.
33. Schnohr P, Lange P, Scharling H, Jensen JS. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2006 Apr;13(2):173-9.
34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. The Lancet* 1998 Oct;352(9136):1245-51.

Early Diagnosis and Rational Treatment of Cerebrovascular Diseases as Part of Contemporary Strategy of Primary and Secondary Stroke Prevention

S.A. Zhivolupov and I.N. Samartsev

Stroke is one of the leading causes of mortality and disability worldwide. Over the past years rapid progress in neurosciences has been accompanied by significant evolution of ideas about the etiology and pathogenic mechanisms of stroke, as well as the therapeutic approaches to the management of stroke patients. The present study describes a number of theoretical and practical aspects of managing patients with vascular brain diseases referring to the results of multicenter clinical trials and experience of the leading experts, which stress the importance of early diagnosis of various cerebrovascular disorders. A detailed review of pharmacological treatment of patients with cerebrovascular pathology is provided. The importance of application of drugs with a neuroprotective potential is demonstrated, especially of antihypoxants with pleiotropic action (Brainmax).

Key words: stroke, treatment, prevention, neuroprotection, Brainmax.

Амантадин на ранней стадии болезни Паркинсона

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

Амантадин – базовый противопаркинсонический препарат с множественными механизмами действия, который обычно назначается в составе комплексной терапии развернутой стадии болезни Паркинсона (БП) на фоне приема леводопы и/или дофаминовых агонистов. Принимая во внимание "антиэксайтотоксический" потенциал амантадина, связанный с ингибированием NMDA-рецепторов глутамата, а также данные о возможном благоприятном влиянии амантадина на долгосрочное течение и прогноз БП, большой интерес представляет применение амантадина в качестве монотерапии на ранней стадии заболевания. В "ковидную эру" дополнительным основанием для более раннего назначения амантадина является его противовирусная активность против SARS-CoV-2 – известного триггера нейродегенеративных изменений в веществе мозга. Эффективность амантадина на ранней стадии БП продемонстрирована в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании и в клинических наблюдениях. В настоящей статье на конкретных клинических примерах представлен наш собственный опыт успешного применения амантадина сульфата (препарат ПК-Мерц) у пациентов со стадией 1 БП по шкале Хен-Яра, в том числе в режиме монотерапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, течение, ранняя стадия, амантадина сульфат.

Несмотря на более чем 200-летнюю историю изучения такого распространенного возрастзависимого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Паркинсона (БП), проблемы лечения пациентов с различными стадиями БП далеки от разрешения. Особенно ответственным является выбор терапевтической стратегии в начальной стадии заболевания, поскольку правильное ведение пациента с первого дня после установления диагноза во многом определяет долговременный прогноз. Усилия невролога должны быть направлены на обеспечение адекватного ответа на назначаемые препараты и максимальное отсрочивание (в идеале – предотвращение) возможных осложнений непрерывной противопаркинсонической терапии [1].

Поскольку основные клинические проявления БП связаны с дегенерацией дофаминергического нигростриарного пути и последующей дестабилизацией корково-подкорковых нейросетей, современные методы симптоматического лечения включают как коррекцию развивающегося трансмиссерного дисбаланса в центральной нервной системе с помощью соответствующих лекарственных средств, так и хирургическую нейромодуляцию с использованием функ-

циональных стереотаксических подходов [2, 3]. Проводимое лечение позволяет на протяжении ряда лет успешно контролировать моторные и (в меньшей степени) немоторные симптомы БП, значительно улучшая тем самым качество жизни пациентов. Однако задача приостановки дальнейшего развития нейродегенеративного процесса при БП остается до сих пор недостижимой.

Исходя из нигральной дофаминергической концепции БП, впервые сформулированной и обоснованной выдающимся российским неврологом К.Н. Третьяковым в 1919 г., "золотым стандартом" лечения БП признается леводопа – биологический предшественник дофамина [2–6]. При этом закономерное появление у пациентов с БП осложнений многолетнего приема леводопы (двигательные и/или недвигательные флуктуации, разнообразные дискинезии), прогрессирование недофаминергических симптомов (постуральные, когнитивные, аффективные расстройства и др.), а также сложность патогенеза заболевания диктуют необходимость назначения альтернативных противопаркинсонических препаратов в качестве основной или добавочной терапии [7]. Так, например, снижение тормозного влияния дофамина на стриарные нейроны приводит к относительному преобладанию активности холинергических систем мозга, а дезинтеграция кортикостриарных связей сопровождается избыточной глутаматергической активностью (в частности, на уровне субталамического ядра) и эксайтотоксичностью [2, 8]. Эти нарушения требуют соответствующей коррекции, что весьма непросто из-за проблем, возникающих на фоне применения большого числа соединений из разных фармакологических групп (особенно у пожилых пациентов). Именно поэтому столь востребованными при БП являются препараты с комплексным, многоуровневым противопаркинсоническим действием, к числу которых относятся производные амантадина.

ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

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

Всеволод Владимирович Полещук – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории возрастной физиологии мозга.

Сергей Николаевич Иллариошкин – докт. мед. наук, акад. РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга.

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

Контактная информация: Карабанов Алексей Вячеславович, doctor.karabanov@mail.ru

Первоначально амантадин был синтезирован и выведен на рынок как соединение, эффективное в отношении вирусов гриппа типа А2, тогда как его противопаркинсоническая активность оказалась неожиданной находкой и была случайно установлена в процессе клинического наблюдения за пациентами с БП, принимавшими этот противовирусный препарат [9]. Амантадин имеет несколько точек приложения. Основное его свойство – способность блокировать NMDA-рецепторы (NMDA – N-метил-D-аспартат) глутамата на стриарных эфферентных и других нейронах [10–12]. Амантадин действует как неконкурентный антагонист, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с соответствующим рецептором зависит от концентрации глутамата и мембранного потенциала эфферентного нейрона. Помимо этого амантадин имеет и ряд других механизмов, важных при лечении паркинсонизма:

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

Согласно сложившейся практике и имеющимся клиническим рекомендациям, у пациентов с БП амантадин чаще всего назначается как дополнительный препарат, потенцирующий действие леводопы или дофаминовых агонистов при развернутой стадии БП [9–11, 13, 14]. Оптимальная доза амантадина составляет 200–300 мг/сут (обычно в 3 приема), стационарный уровень препарата в крови достигается в течение 4–7 дней. Амантадин оказывает умеренное положительное действие в отношении всех основных клинических проявлений паркинсонизма – гипокинезии, мышечной ригидности, тремора [10, 13]. При добавлении к препаратам леводопы амантадин может способствовать уменьшению двигательных осложнений проводимой леводопатерапии [10, 15]. Особенно ценным является свойство амантадина подавлять выраженность лекарственных дискинезий: на сегодняшний день амантадин является, по существу, единственным препаратом, для которого антидискинетическая активность при БП имеет серьезную доказательную базу [13, 16]. Положительный эффект амантадина в отношении леводопиндуцированных дискинезий подтвержден данными плацебоконтролируемых исследований и метаанализов [17–19]. Считается, что основной механизм такого эффекта препарата связан с уменьшением патологической активности глутаматергических нейронов субталамического ядра [7, 8].

С учетом глутаматергического "антиэксайтотоксического" потенциала амантадина, в литературе обсуждается целесообразность его назначения с целью коррекции

имеющихся у больных когнитивных нарушений. Отмечено, что у пациентов с БП прием амантадина способствует более медленному развитию когнитивных нарушений и отсрочиванию наступления деменции, а также уменьшению тяжести проявлений уже развившейся деменции [20]. Предполагается также, что при БП длительный прием амантадина может улучшать выживаемость больных [20, 21].

В свете вышеуказанных данных, свидетельствующих о возможном благоприятном влиянии амантадина на долгосрочное течение и прогноз заболевания, большой интерес представляет применение этого препарата в качестве монотерапии на ранней стадии БП. Эффективность амантадина на ранней стадии заболевания была продемонстрирована в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании: монотерапия амантадином у таких пациентов сопровождалась статистически значимым, на 12% более выраженным улучшением в сравнении с плацебо [22]. Значимое уменьшение симптоматики отмечалось уже к концу 2-й недели и сохранялось к 12-му месяцу наблюдения, при этом наиболее стабильными были изменения ригидности и тремора [22]. Согласно обобщенным данным литературы, в режиме монотерапии и в комбинации с леводопой амантадин демонстрирует отчетливый клинический эффект не менее чем у 2/3 пациентов [13, 14].

Новый импульс к применению амантадина на ранней стадии БП связан с самыми последними работами, свидетельствующими о протективной роли амантадина при COVID-19, в том числе, по-видимому, в плане отдаленных неврологических последствий коронавирусной инфекции. Известно, что вирус SARS-CoV-2 способствует формированию дегенеративных изменений в веществе мозга и является значимым фактором риска развития БП, болезни Альцгеймера и др. [23–27]. В то же время амантадин проявляет отчетливый противовирусный эффект в отношении SARS-CoV-2, причем у пациентов с БП и другими нейродегенеративными заболеваниями даже при наличии положительного теста с полимеразной цепной реакцией на коронавирус при приеме амантадина не было зарегистрировано развития инфекционного процесса или ухудшения течения основного заболевания [28–31].

Таким образом, в современных условиях есть определенные основания для назначения амантадина при БП в более ранние сроки, чем это предписано в традиционных алгоритмах лечения данного заболевания, разработанных в 2000-х годах. В настоящей статье на показательных клинических примерах мы представляем наш собственный опыт назначения амантадина у пациентов со стадией 1 БП по функциональной шкале Хен-Яра.

Клиническое наблюдение 1

Пациент К.М., 33 года, предъявляет жалобы на замедленность движений, изменения походки, легкое дрожание правой руки в покое.

Анамнез заболевания. Дрожание правой руки и замедленность движений с правой стороны беспокоят с 2017 г. При магнитно-резонансной томографии головного мозга и электроэнцефалографии патологических изменений выявлено не было, состояние пациента расценивалось как "функциональное расстройство" (назначались антидепрессанты, анксиолитики, фенибут, ноопепт). В 2019 г. появилась шаркающая походка за счет "отставания" правой ноги, исключался диагноз гепатолентикулярной дегенерации (нормальный уровень церулоплазмينا в крови, отсутствие роговичных колец Кайзера-Флейшера). В августе 2019 г. пациент стал отмечать возрастание замедленности движений, усилилось дрожание в правой руке, трудно стало манипулировать компьютерной мышью. Обратился в ФГБНУ "Научный центр неврологии" (ФГБНУ НЦН) для установления диагноза и уточнения тактики лечения.

Неврологический статус. Черепные нервы – без нарушений. Легкая гипомимия. Объем движений и сила в конечностях полные. Отчетливая правосторонняя брадикинезия, микрография. Мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу (с элементами "зубчатки") в правых конечностях, тремор покоя по типу "скатывания пилюль" в правой руке. При ходьбе отмечаются укороченный шаг, шарканье правой ногой, ахейрокинез справа. В пробах Ромберга и Тевенара устойчив. Чувствительных, тазовых, когнитивных и аффективных нарушений нет.

Диагноз: БП с ранним началом, смешанная форма, стадия 1 по функциональной шкале Хен-Яра.

Пациенту был назначен амантадина сульфат: первоначально – 100 мг однократно в день, с постепенным увеличением дозы на 100 мг еженедельно до целевой дозы 300 мг/сут (в 3 приема). На фоне проводимой терапии стал быстрее ходить, увеличился темп движений в правых конечностях, улучшились бытовые навыки и самообслуживание. Стал отмечать периоды существенного улучшения общего самочувствия после адекватного ночного сна.

Рекомендовано продолжить монотерапию амантадина сульфатом.

Клинический пример 2

Пациент А.К., 62 года, предъявляет жалобы на замедление движений в левых конечностях, дрожание руки слева.

Анамнез заболевания. Указанные симптомы появились в 2016 г., первоначально дрожание было непостоянным. В конце 2017 г. был поставлен диагноз БП, смешанная форма, стадия 1 по Хен-Яру. Приблизительно 8 мес пациент принимал прамипексол 1 мг 3 раза в день с небольшим улучшением, однако в сентябре 2018 г. стал отмечать, что возросла замедленность движений и усилилось дрожание руки. Обратился в ФГБНУ НЦН для уточнения тактики дальнейшего лечения.

Неврологический статус. Со стороны черепных нервов нарушений не выявлено. Легкая гипомимия. Объем движений и сила в конечностях полные. Мышечный тонус

умеренно повышен по пластическому типу в левых конечностях. При проведении динамических проб определяется брадикинезия слева. Среднеамплитудный тремор покоя в пальцах и кисти левой руки по типу "скатывания пилюль", усиливается при пробе с обратным счетом. В пробах Ромберга и Тевенара устойчив. Походка без видимых изменений. Чувствительность, тазовые, когнитивные функции – сохранены.

Было рекомендовано к прамипексолу добавить амантадина сульфат – начиная со 100 мг однократно, с увеличением дозы до 300 мг/сут в 3 приема.

На фоне лечения пациент отметил уменьшение скованности в левых конечностях, улучшение подвижности и ловкости в левой руке. При осмотре спустя 1 мес помимо указанных изменений было зарегистрировано также уменьшение выраженности тремора покоя в левой руке (он стал легким, более мелким).

Обсуждение

В представленных наблюдениях у пациентов с начальной стадией БП (стадия 1 по Хен-Яру – односторонний паркинсонизм без постуральных нарушений) отмечен благоприятный клинический эффект при назначении амантадина сульфата в стандартной дозировке 300 мг/сут. В первом случае пациент принимал препарат в режиме монотерапии, во втором случае амантадин был добавлен к прамипексолу для улучшения симптоматического контроля имеющихся двигательных расстройств. Наш опыт успешного применения амантадина на начальной стадии БП соответствует аналогичным наблюдениям зарубежных авторов [14, 22].

Зарегистрированы 2 лекарственные 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 приеме оказывает стабильное 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 [32]. Стойкий многолетний эффект амантадина сульфата является важным фактором, который может стать основанием для назначения этого препарата в дебюте БП при выстраивании стратегии долговременной непрерывной терапии.

В наших наблюдениях у пациентов с начальной стадией БП амантадина сульфат характеризовался хорошей переносимостью. Известно, что в целом амантадину свойствен благоприятный профиль безопасности в разных возрастных группах, хотя у лиц старше 70–75 лет он должен назначаться с осторожностью. Возможные побочные эффекты включают сухость во рту, отеки голеней и стоп, мраморность кожи, нарушение сна и др., что редко представляет серьезную клиническую проблему. Общая безопасность

препарата облегчает его широкое применение на практике и упрощает мониторинг состояния пациентов при длительном амбулаторном наблюдении.

Список литературы

- Koponen M, Bell JS, Lalic S, Watson R, Koivisto AM, Ilomäki J. Treatment initiation for Parkinson's disease in Australia 2013–2018: a nation-wide study. *BMC Geriatrics* 2022 Jun;22(1):483.
- Левин О.С., Иллариошкин С.Н., Голубев В.Л. Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2022. 772 с.
- Gilbert R, Khemani P. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2022 Jan;35(1):12-23.
- Tretiakoff C. Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques déductions relatives a la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Thèse de doctorat en médecine. Paris, 1919.
- Иллариошкин С.Н., Левин О.С., Федотова Е.Ю., Колоколов О.В. Паркинсонизм и черная субстанция. Судьба великого открытия. М.: Атмосфера; 2019. 304 с.
- Hornykiewicz O. L-DOPA. *Journal of Parkinson's Diseases* 2017;7(Suppl 1):S3-10.
- Olanow CW, Schapira AHV. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2013 Sep;74(3):337-47.
- Chase TN, Engber TM, Mouradian MM. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 1996;69:497-501.
- Schwab RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969 May;208(7):1168-70.
- Cersósimo MG, Micheli FE. Antiglutamatergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. In: *Handbook of clinical neurology*. Vol. 84. Parkinson's disease and related disorders. Part II. Koller C, Melamed E, editors. New York: Elsevier; 2007: 127-36.
- Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1992;94(Suppl):S4-6.
- 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.
- Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Амантадин при болезни Паркинсона. *Медицинский совет* 2018;9:34-8.
- Fahn S, Isgreen WP. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analysis. *Neurology* 1975 Aug;25(8):695-700.
- Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Diseases of the Nervous Systems* 1977 Aug;38(8):605-8.
- Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007;21(8):677-92.
- Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-methyl-D-aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2012 Jul;39(4):465-72.
- da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, de Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2005;11:449-52.
- Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingsenschuh 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.
- Izenberg 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.
- 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):1551-6.
- Butzer JF, Silver DE, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology* 1975 Jul;25(7):603-6.
- Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона в эпоху пандемии COVID-19. *Нервные болезни* 2021;4:11-8.
- Beauchamp LC, Finkelsteina DI, Busha AI, Evans AH, Barnham KJ. Parkinsonism as a third wave of the COVID-19 pandemic? *Journal of Parkinson's Diseases* 2020;10(4):1343-53.
- Chiricosta L, Gugliandolo A, Mazzon E. SARS-CoV-2 exacerbates beta-amyloid neurotoxicity, inflammation and oxidative stress in Alzheimer's disease patients. *International Journal of Molecular Sciences* 2021 Dec;22(24):13603.
- Idrees D, Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: potential clues to neurodegeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2021 May;554:94-98.
- Hok L, Rimac H, Mavri J, Vianello R. COVID-19 infection and neurodegeneration: computational evidence for interactions between the SARS-CoV-2 spike protein and monoamine oxidase enzyme. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2022;20:1254-63.
- Rejda K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020 Jul;42:102163.
- Cortés Borra A. Does amantadine have a protective effect against COVID-19? *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2020;54(3):284-5.
- Tipton P, Wszolek Z. What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2020;54(2):204-6.
- Fearon C, Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 pandemic. *Journal Parkinson's Diseases* 2021;11(2):431-44.
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 384 с.

Amantadine in Early-stage Parkinson's Disease

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

Amantadine is a basic antiparkinsonian drug with multiple mechanisms of action, which is usually prescribed in the complex therapy of advanced Parkinson's disease (PD) along with levodopa and/or dopamine agonists. Taking into account the "anti-excitotoxic" potential of amantadine associated with the inhibition of NMDA glutamate receptors, as well as data on the possible beneficial effect of amantadine on the long-term course and prognosis of PD, the use of amantadine as monotherapy at an early stage of the disease is of great interest. In the "COVID era" an additional reason for the earlier prescription of amantadine is its antiviral activity against SARS-CoV-2, a known trigger of neurodegenerative changes in the brain. The effectiveness of amantadine in the early stages of PD has been demonstrated in a double-blind, placebo-controlled study and in other clinical observations. This article presents our own experience of successful use of amantadine sulfate (PK-Merz) in patients with stage 1 PD (according to the Hoehn-Yahr scale), including its use as monotherapy, referring to specific clinical examples.

Key words: Parkinson's disease, course, early stage, amantadine sulfate.

Влияние алкоголя на нервную систему, работоспособность и творчество

Л.П. Соколова, Е.В. Старых

В статье рассматриваются вопросы влияния алкоголя на нервную систему, личность, интеллект, работоспособность и творчество. Сопоставляется позитивное и негативное влияние алкоголя на здоровье и поведение человека, описываются проявления фетального алкогольного синдрома. Представлены ключевые звенья метаболизма алкоголя в организме, "нейромедиаторные" типы алкоголизма и их психофизиологические особенности. Подробно рассматриваются направления превентивной метаболитной терапии индивидуумов, злоупотребляющих алкоголем, людей со скрытой физиологической тягой к алкоголю (в том числе подростков), а также здоровых лиц с целью снизить патологическое влияние алкоголя на органы и системы организма, уменьшить вероятность развития и степень выраженности абстинентного синдрома и патологического опьянения.

Ключевые слова: алкоголь, хронический алкоголизм, фетальный алкогольный синдром, метаболитная терапия, Глицин, Лимонтар, Биотредин.

Алкоголь: вред и польза

Существует много разнообразных, нередко противоречивых мнений о влиянии алкоголя на здоровье. В частности, калифорнийская группа ученых опубликовала в 2016 г. результаты исследования когнитивных функций у 1624 индивидуумов, средний возраст которых составлял $73,2 \pm 9,3$ года. Выявлено, что такие показатели, как общая функциональная активность мозга, визуальная память и систолическое артериальное давление, были значительно лучше у людей, регулярно употреблявших алкоголь в малых количествах [1]. В то же время наблюдалась обратная пропорциональная зависимость между качеством визуальной памяти и количеством употребляемого спиртного. У людей, отказавшихся от употребления алкоголя либо употреблявших его сверх нормы, показатели артериального давления, функциональной активности мозга и визуальной памяти были существенно снижены [1].

В 23-летнем исследовании, опубликованном в 2007 г., в котором проводился анализ состояния здоровья 8844 женщин и 5101 мужчины, было установлено, что смертность среди умеренно пьющих участников исследования была на 15% ниже, чем среди непьющих. Также выявлено, что люди, умеренно потреблявшие алкоголь, имели меньший

риск возникновения диабета, ревматоидного артрита и инфаркта. В то же время отказавшиеся от алкоголя индивидуумы имели повышенный риск развития заболеваний и смертельного исхода [2].

В исследовании, проведенном в Дании и включавшем 13 064 мужчины и 11 459 женщин в возрасте от 20 до 98 лет, осуществили подсчет числа случаев смертей, сердечно-сосудистых заболеваний и возникновения рака. В результате было выявлено 10% снижение показателей смертности у выпивающих людей по сравнению с теми, кто не употреблял спиртное. Среди людей, пьющих красное вино, показатель смертности был снижен на 44% в сравнении с показателями непьющей группы; число сердечно-сосудистых заболеваний и рака у них также было ниже [3].

Следует подчеркнуть, что во всех исследованиях демонстрируется польза только от умеренного употребления алкоголя. Что же такое редкое и умеренное употребление? По данным литературы, редкое употребление – это менее 7 единиц алкоголя в неделю, умеренное – до 14 единиц в неделю. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), единица (порция, дринк) равна 10 г чистого алкоголя (или 12,7 мл спирта). Например, 1 порция содержится в 100 мл сухого вина крепостью 11–13% об. Соответственно, в 1 бутылке сухого вина 0,75 л (13% об.) содержится 7,7 порции/дринка (77 г чистого алкоголя). Также 1 порция (единица, дринк) содержится в 30 мг водки, коньяка или виски крепостью 40% об., соответственно, в 0,5 л водки (40% об.) содержится примерно 16 доз/порций (160 г чистого алкоголя) [4]. Алкоголь однозначно начинает наносить вред здоровью, согласно мнению экспертов ВОЗ, при употреблении от 22 доз/порций (или дринков) в неделю для мужчин и 14 доз/порций (дринков) в неделю для женщин [5, 6].

Однако следует категорически подчеркнуть, что такое упрощенное понимание зависимости пользы/вреда алкоголя лишь от употребляемой дозы является слишком

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

Елена Владимировна Старых – докт. мед. наук, профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, врач-невролог АНО "Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского" Московской Патриархии Русской Православной Церкви, Москва.

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

поверхностным. Существует много индивидуальных факторов (в частности, активность ферментативных систем), определяющих степень вреда употребления алкоголя для здоровья каждого человека.

“Нейромедиаторные” типы алкоголизма

Алкоголь хорошо растворяется и в воде, и в жирах, поэтому в организме человека для него практически нет преград. Молекулы этанола могут встраиваться в мембрану нейронов, изменять активность многих рецепторов и ионных каналов. Наличие в крови 0,5‰ алкоголя ухудшает результаты тестов на память и обучение сильнее, чем бодрствование в течение 24 ч.

Изменение эмоций на фоне приема алкоголя определяется его влиянием на нейромедиаторные системы. В небольшой дозе (до 10–20 г спиртового эквивалента) алкоголь активизирует дофаминовую систему (являющуюся ключевым игроком в системе вознаграждения мозга), вызывает положительные эмоции, любопытство, “поток прозрения” или “озарение”. В небольшой дозе алкоголь не вызывает двигательных нарушений.

В дозе 10–60 г спиртового эквивалента алкоголь оказывает влияние на рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) – снижается уровень тревожности, “упрощаются” сложные задачи, наблюдается седативный эффект. Однако в ряде случаев может отмечаться депрессивный эффект воздействия алкоголя через влияние на ГАМК-систему.

При употреблении большей дозы – 60–100 г спиртового эквивалента (например, 250 мл водки) – наблюдается сбой медиаторных систем. Клинически это может проявляться в виде патологического опьянения, могут развиваться корсаковский синдром (выпадение памяти на текущие события), алкогольная амнезия, асоциальное поведение и др.

Исходя из преобладания активизации той или иной системы нейромедиаторов, выделяют следующие “нейромедиаторные” типы алкоголизма:

1) алкоголизм по дофаминовому типу – человек принимает алкоголь, чтобы “взбодриться”, бороться с депрессией и ангедонией, “улучшить настроение”. В абстинентном периоде при таком “нейромедиаторном” типе алкоголизма могут наблюдаться глубокая депрессия и суицидальные мысли/действия;

2) алкоголизм по ГАМК-типу – прием алкоголя ради снижения нервозности, тревожности, агрессивности (на фоне недостаточности ГАМК, возбуждения глутаматной активности). В абстинентном периоде при алкоголизме по ГАМК-типу могут возникать разнообразные галлюцинации, алкогольный делирий (“белая горячка”).

Следует отметить, что такие классические “нейромедиаторные” типы алкогольного опьянения наблюдаются лишь в начале заболевания. При длительно существующем алкоголизме часто имеет место смешанный “нейромедиаторный” тип, когда присутствуют и склонность к депрессии, суициду, и нервозность, агрессивность.

Метаболизм алкоголя в организме

Алкоголь, поступив в организм, метаболизируется под действием алкогольдегидрогеназы в ацетальдегид (АцА). Ацетальдегид, в свою очередь, под действием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в уксусную кислоту и другие метаболиты (рис. 1).

Важную роль в состоянии принимающего алкоголь человека играет уровень АцА. Повышенное количество этого метаболита является токсичным, вызывает неприятные ощущения (тошнота, рвота, головокружения и др.). Однако пониженный уровень АцА вызывает абстинентный синдром, стимулирует тягу к алкоголю. В норме у здоровых людей, не злоупотребляющих алкоголем, АцА содержится в организме в малой дозе – 0,19–0,27 нмоль [7]. Ацетальдегид выполняет исключительно важную функцию регулятора тканевого дыхания, усиливает процессы образования энергии и анаболические реакции, повышает функциональную активность клеток мозга, миокарда, печени, почек, мышц. Любое снижение его концентрации или полное исчезновение приводит к резкому уменьшению потребления клеткой кислорода (астения и абстинентный синдром).

Ацетальдегид вступает в реакции с активными группами белков, липидов, сахаров, витаминов и других веществ, вследствие чего не может свободно перемещаться не только от клетки к клетке, но даже от одних субклеточных структур к другим. Поэтому недостаточность АцА нелегко купировать. Именно этот факт (недостаточность АцА) во многом определяет тягу к алкоголю у индивидуума, страдающего хроническим алкоголизмом.

Понижение уровня АцА происходит по нескольким причинам:

- длительная алкоголизация (стойкое повышение уровня ацетальдегиддегидрогеназы);
- эндогенная недостаточность АцА (заместительный тип);
- сам АцА ингибирует неспецифические ферментативные системы, усугубляющие метаболический сбой;
- ферменты, расщепляющие АцА, неспецифичны (они расщепляют и стероиды, и биогенные амины) и вызывают комплексный сбой биохимических процессов, способствуют развитию астенического и других патологических синдромов.

Индивидуальная ферментативная активность определяет особенности алкогольного опьянения и переносимость алкоголя. Если активность алкогольдегидрогеназы недостаточная и поступающий в организм алкоголь плохо/долго расщепляется до АцА, то человек может прини-

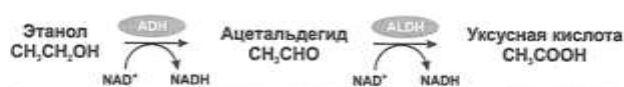


Рис. 1. Метаболизм алкоголя в организме. АДН – алкогольдегидрогеназа, АДН – ацетальдегиддегидрогеназа, NAD^+ – никотинамидадениндинуклеотид окисленный, NADH – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный.

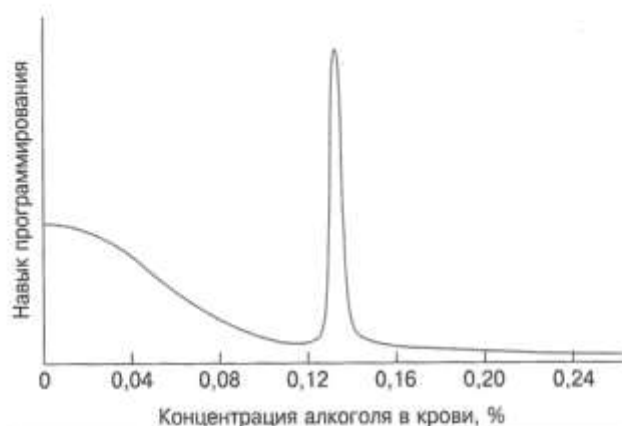


Рис. 2. Пик Балмера.

мать большое количество алкоголя и не пьянеть. Уровень АцА не повышается, не возникает негативных ощущений от большой дозы принятого алкоголя (тошноты, дурноты, рвоты, головокружений). Но алкоголь — это нейротропный яд, поэтому чем больше его концентрация и чем дольше он находится в организме, тем больше негативных, разрушительных последствий возникает (алкогольная энцефалопатия, полиневропатия, миопатия и др.).

Если снижена активность ацетальдегиддегидрогеназы, то плохо расщепляется АцА, повышается его количество сверх физиологических (референсных) норм и человек испытывает дискомфорт (тошноту и т.п.). Такие люди плохо переносят даже малые дозы алкоголя. Повышенная активность ацетальдегиддегидрогеназы приводит к недостаточности АцА и проявляется повышенной тягой к алкоголю ("пьет, и всё мало"), склонностью к запоям, выраженному абстинентному синдрому.

Алкоголь и межличностные отношения

В подавляющем большинстве случаев злоупотребление алкоголем приводит к разрушению межличностных и семейных отношений. Французский философ Ф.Р. де Ламенне писал: "Знаете ли, что пьет этот человек из стакана, дрожащего в его трясущейся от пьянства руке? Он пьет слезы, кровь, жизнь своей жены и своих детей". Преступным и безответственным является употребление алкоголя женщинами во время беременности. При приеме алкоголя беременной женщиной у ребенка может сформироваться фетальный алкогольный синдром (ФАС). У детей, страдающих ФАС, имеются не только внешние стигмы той или иной степени выраженности (маленькая голова, широкая переносица, небольшие глаза, эпикантальные складки, узкая верхняя губа, отсутствие желобка над верхней губой, недоразвитая нижняя челюсть, плоская средняя поверхность лица, короткий нос), но и более серьезные соматические и психоневрологические осложнения. Дети с ФАС рождаются с низкой массой тела, нарушением роста, имеют органические поражения органов и систем, поведенческие и интеллектуальные проблемы, такие как гиперактивность,

снижение уровня внимания и памяти. В дальнейшем могут наблюдаться трудности при обучении и получении профессиональных навыков, нарушение субординации в коллективе и плохая коммуникабельность, асоциальное поведение и проблемы с законом. К большому сожалению, население и даже представители врачебного сообщества не всегда осведомлены и не до конца понимают серьезность возможных последствий для здоровья ребенка даже небольшого употребления алкоголя во время беременности матери.

Алкоголь и сон

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, имеют место изменения физиологии сна. В периоды запоев засыпание у них очень быстрое, однако продолжительность сна сравнительно небольшая, а в его структуре преобладает фаза медленного сна [8]. В исследованиях поведения таких пациентов, когда им обеспечивался свободный доступ к алкоголю, было выявлено, что периоды сна и употребления алкоголя чередуются через небольшие промежутки времени в течение суток [9]. При необходимости спать 8 ч и более вторая половина сна становится прерывистой за счет частых пробуждений в фазу быстрого сна [7]. Отмена алкоголя приводит к резкому снижению представленности III–IV стадии медленного сна, сон становится поверхностным. Доля быстрого сна возрастает за счет увеличения числа и укорочения циклов сна [10]. Изменения структуры сна могут сохраняться длительное время, даже после прекращения приема алкоголя.

Влияние алкоголя на когнитивный статус и интеллект

Несмотря на то что результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что умеренное нерегулярное употребление алкоголя может способствовать улучшению когнитивных функций, регулярный прием алкоголя снижает мотивацию, адекватность поведения, нарушается социальный интеллект, управленческие когнитивные функции мозга, снижается возможность расстановки приоритетов, выстраивания стратегии поведения, коррекции поведенческой тактики и стратегий достижения целей. Образно отразил Ф.М. Достоевский влияние алкоголя на интеллект и поведение: "Вино скотинит и зверит человека, ожесточает его и отвлекает от светлых мыслей, тупит его". Результаты исследования 2018 г., проведенного на мышах, продемонстрировали положительное влияние малых доз этанола на функционирование лимфатической системы мозга, отвечающей за клиренс его метаболитов, в том числе β-амилоида. Однако повышенные дозы обуславливали угнетение этой системы у мышей [11].

Алкоголь и работоспособность

В некоторых профессиональных сообществах бытует мнение о позитивном влиянии алкоголя на работоспособность и креативность. Так, среди программистов известен так называемый "пик Балмера" (рис. 2), который был открыт

в 1980-х годах в компании Microsoft и назван по имени ее генерального директора Стива Балмера (январь 2000 г.–февраль 2014 г.) [12]. Считается, что небольшая концентрация алкоголя в крови (в пределах между 0,129 и 0,138%, что соответствует 2 бутылкам пива) улучшает способность программистов писать коды. Обязательным условием является еще и работа в ночное время. Один из пользователей Сети написал: «Я заметил, что алкоголь подавляет тот тихий голос в голове, шепчущий нечто вроде «ты уверен, что это сработает?» и «может, стоило бы это проверить?». Подавляет настолько, что кажется, будто код льется из меня, как из рога изобилия».

Вероятно, улучшение креативности и продуктивности работы программистов происходит по причине снижения тревожности на фоне приема малой дозы алкоголя. Однако следует помнить, что регулярное употребление даже небольших доз алкоголя неизбежно приведет к повышению толерантности к нему и будут требоваться всё большие дозы для достижения ожидаемого эффекта.

Алкоголь и творчество

Многие известные люди творческих профессий страдали алкоголизмом. Для активизации креативных способностей они употребляли алкоголь всё в больших количествах, нередко смешивая с наркотическими веществами. В подавляющем большинстве случаев такие эксперименты заканчивались трагедией. Некоторые из них описывали в своих произведениях особенности влияния алкоголя на свою работоспособность и креативность. Так, Э. Хемингуэй писал: «Пиши пьяным, редактируй трезвым». Сам Хемингуэй был известен экспериментами с алкоголем. Любимыми его коктейлями были «Мохито» и «Дайкири», а собственный напиток он назвал «Смерть в полдень» (шампанское и абсент). К концу жизни его преследовали галлюцинации, фобии, бессонница и депрессия. Погиб он в 62 года, застрелившись из ружья.

«Выпьем за алкоголь, розовые очки жизни», – писал Ф.С. Фицджеральд, кумир «эпохи джаза». Фицджеральд злоупотреблял алкоголем, скончался от сердечного приступа в возрасте 48 лет. Легендарная французская певица-шансонье Эдит Пиаф умерла от рака печени в возрасте 47 лет. Она с юности злоупотребляла алкоголем и наркотиками. Печально известен «Клуб 27», талантливые и знаменитые участники которого погибли в возрасте 27 лет по причине алкогольных и наркотических зависимостей. Среди них основатель The Rolling Stones Брайан Джонс, лидер группы Nirvana Курт Кобейн, мультигитарист Джими Хендрикс, вокалист Doors Джим Моррисон, певица Эми Уайнхаус.

«Я сижу на виски-диете. Я уже потерял три дня», – писал комик Томми Купер, также страдавший алкоголизмом. Стоит отметить, что по причине злоупотребления алкоголем можно потерять не только три дня, но и здоровье и даже жизнь.

Тегель говорил: «Но одна лишь горячая кровь еще не есть вдохновение, и шампанское не создает поэтического произведения».

Так что такое алкоголь, яд или удовольствие? Алкоголь приносит здоровью пользу или наносит вред?

Всеобъемлюще на этот вопрос ответил Омар Хайям:

Вино запрещено, но есть четыре «но»:

Смотря кто, с кем, когда и в меру ль пьет вино.

При соблюдении сих четырех условий –

Всем здравомыслящим вино разрешено!

Ведение пациентов с алкоголизмом, людей с патологическим влечением к алкоголю. Превентивная терапия пагубного влияния алкоголя на нервную систему и алкоголизма

Терапию алкоголизма проводят наркологи. Но часто на прием к врачам общесоматического звена обращаются пациенты с жалобами на те или иные симптомы, напрямую не связанные с алкоголизмом. Это могут быть болевые синдромы, снижение когнитивных функций, нарушения сна и др. Ведение таких пациентов следует осуществлять с учетом имеющегося пристрастия к алкоголю. Кроме того, надо рассматривать такие направления терапии, как уменьшение пагубного влияния алкоголя на нервную систему.

Препараты с ноотропным действием следует назначать алкоголикам с большой осторожностью, так как они могут стимулировать патологическую эпилептичность головного мозга и провоцировать эпилептические приступы, способствовать повышению тревожности, ухудшать сон, а также повышать тягу к алкоголю. С целью улучшения когнитивного потенциала у пациентов с алкогольной зависимостью следует ноотропам (ноотропил, пирацетам и др.) предпочитать антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат и т.п.), которые также обладают прокогнитивным эффектом.

Врачам общесоматического звена следует воздерживаться от назначения психотропных препаратов, в том числе антидепрессантов, без консультации психиатра. Учитывая склонность пациентов с алкоголизмом к суицидальным мыслям и действиям, назначение психотропных препаратов целесообразно доверить только психиатру. Однако если врач, не являющийся психиатром, вынужден самостоятельно купировать алкогольный делирий, то по жизненным показаниям и в связи с опасным для жизни и здоровья окружающих поведением пациента купирование делирия проводится с использованием бензодиазепиновых транквилизаторов (табл. 1).

Для купирования *острого периода энцефалопатии Вернике* используют тиамин внутривенно 500 мг на 100 мл физиологического раствора медленно в течение 2–3 дней, далее по 250 мг/сут внутримышечно или внутривенно в течение 3–5 дней или до стабилизации неврологического статуса [14]. Пациентам с энцефалопатией Вернике не сле-

Таблица 1. Дозы бензодиазепинов, рекомендуемые для поддерживающей терапии синдрома отмены алкоголя и алкогольного делирия [13]

Препарат	Режим приема
Диазепам	10 мг каждые 6 ч в течение 1 сут; далее 5 мг каждые 6 ч в течение 2 сут
Хлордiazепоксид	30 мг каждые 6 ч в течение 1 сут; далее 15 мг каждые 6 ч в течение 2 сут
Лоразепам	2 мг каждые 6 ч в течение 1 сут; далее 1 мг каждые 6 ч в течение 2 сут

дует назначать глюкозу, так как она еще больше снизит уровень тиамина в крови (глюкоза сжигает остатки тиамина). При необходимости назначения глюкозы (гипогликемическое состояние) следует вначале ввести тиамин и только через некоторое время глюкозу.

Для коррекции *эмоциональных расстройств* успешно применяются антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин) [15]. Назначение нейролептиков пациентам, злоупотребляющим алкоголем, не рекомендуется [16].

Для профилактики *патологического влияния алкоголя на нервную систему* используют курсовой прием витаминов группы В (В₁ по 100–500 мг, В₆, В₁₂), никотиновой кислоты (витамин РР), фолиевой кислоты, других витаминов и микроэлементов.

Метаболитная терапия

Важную роль в лечении алкоголизма и купировании отрицательного действия алкоголя на нервную систему играет метаболитная терапия. У ООО «МНПК «БИОТИКИ» (Россия) имеются в портфеле три метаболитных препарата, которые обладают свойствами регуляторов обмена веществ и способны активизировать физиологические механизмы детоксикации при меньшем количестве побочных эффектов. Это в первую очередь Глицин, а также Лимонтар и Биотредин. Все три препарата разрабатывались целенаправленно, исходя из представлений о молекулярных действиях этанола, и имеют многолетнюю практику медицинского применения.

Благодаря тому, что **Глицин** обладает комплексным (ноотропным, стресспротективным и детоксицирующим) действием, препарат может широко применяться как для профилактики, так и для лечения состояний интоксикации, в том числе при алкоголизме. При повышении концентрации АцА в клетках Глицин может соединяться с АцА без участия ферментов, образуя нетоксичное соединение ацетилглицин. В дальнейшем ацетилглицин используется организмом для синтеза белков, гормонов, ферментов и других макромолекул. Подъязычный прием препарата Глицин в таблетках по 0,1 г как заблаговременно (за 20–120 мин), так и в период опьянения, а также на этапах последствия алкоголя стимулирует взаимодействие (процесс конъюгации) глицина и АцА, что и обеспечивает детоксицирующее действие Глицина.

Существенно отличаясь от транквилизаторов, Глицин у больных алкоголизмом как при алкогольном абстинентном синдроме, так и в период ремиссии, активируя физиологические реакции, способен уменьшать тревожно-депрессивные расстройства, снижать уровень агрессивности, конфликтности, улучшает процесс засыпания, нормализует и углубляет сон [17].

Еще один метаболитный препарат – **Лимонтар** – в своем составе содержит янтарную и лимонную кислоты, является регулятором обмена веществ. Молекулярный механизм детоксикации с помощью Лимонтара при алкогольном опьянении основан на снижении повышенного уровня АцА. После приема этанола наблюдается нарушение окислительно-восстановительных процессов, лишаящие клетки способности окислять целый ряд субстратов (изолимонную, яблочную, глутаминовую кислоты, в том числе АцА). При этом накопление энергии в форме аденозинтрифосфата происходит преимущественно за счет окисления янтарной кислоты (янтратзависимого дыхания). Но при высокой концентрации АцА происходит ингибирование янтратзависимого дыхания, что соответствует развитию наркотической фазы опьянения.

Прием Лимонтара – как заблаговременно (в качестве алкопротектора), так и в период опьянения – способствует увеличению образования и окисления янтарной кислоты, что, в свою очередь, обеспечивает реализацию метаболических реакций, участвующих в детоксикации и окислении АцА (превращении его в уксусную кислоту) [17]. Препарат уменьшает степень выраженности опьянения у здоровых людей и больных алкоголизмом, увеличивает (в 1,5–3 раза) константу элиминации этанола, уменьшает степень выраженности постинтоксикационных проявлений, облегчает течение запойных состояний, способствует сокращению длительности запоя и его прерыванию. Лимонтар можно рекомендовать в качестве противорецидивного средства для больных алкоголизмом, находящихся в ремиссии, при астенических, астенопатических, апатобулических расстройствах, а также при анорексии.

В период опьянения прием Лимонтара по 0,25 г с интервалами 1,5–3 ч позволяет в физиологическом режиме поддерживать жизнедеятельность клеток и процессы детоксикации. Применение Лимонтара в качестве алкопротектора для лечения острого алкогольного опьянения позволяет уменьшить или ликвидировать симптомы похмелья, а при алкоголизме – симптомы алкогольного абстинентного синдрома.

Биотредин обладает фармакологическим свойством уменьшать тяжесть синдрома отмены после отказа от алкоголя, а также снижать влечение к алкоголю за счет коррекции нарушений метаболизма, лежащих в основе алкогольной зависимости.

Из-за постоянного высокого уровня АцА в клетках возрастает активность ацетальдегиддегидрогеназы, а соб-

ственный синтез АцА клетками снижается. В такой ситуации попытка воздерживаться от алкоголя приводит к синдрому отмены, человек испытывает симптомы "ломки". В состав Биотредина входят такие компоненты, как аминокислота треонин и пиридоксин (витамин В₆). Треонин в присутствии пиридоксина распадается на аминокислоту глицин и АцА, что, в свою очередь, способствует повышению и нормализации уровня эндогенного АцА, а также стимулирует процессы торможения, окислительно-восстановительные реакции, процессы дыхания и синтеза аденозинтрифосфата.

Именно способность Биотредина повышать и нормализовать уровень АцА в организме обуславливает его уникальную возможность профилактировать повышенную тягу к алкоголю и абстинентный синдром. Препарат назначают лицам, злоупотребляющим алкоголем, больным хроническим алкоголизмом при актуализации патологического влечения к алкоголю, сочетающегося с аффективными (раздражительность, сниженное настроение, внутренний дискомфорт), сенсорными (чувство голода) и идеаторными (мысли об алкоголе) нарушениями, при алкогольном абстинентном синдроме, а также для поддержания ремиссий.

Принципы назначения Биотредина. Для уменьшения тяги к алкоголю в период воздержания проводят недельный курс по 1–3 таблетки 2–3 раза в день. В год необходимо от 5 до 10 курсов, в зависимости от силы влечения.

Для лечения абстинентного синдрома Биотредин принимают по следующей схеме: в 1-й день по 3–4 таблетки 3 раза в день, а затем по 1–2 таблетки 3 раза в день в течение 1 мес.

Биотредин не следует принимать в периоды запоя и во время опьянения, когда уровень АцА в организме повышен.

Также при помощи Биотредина можно выявить скрытое влечение к алкоголю (например, у подростка). Для этого принимают натошак 3 таблетки Биотредина. Появление головокружения, покраснения кожи, потоотделения и других симптомов, похожих на легкое опьянение, свидетельствует о том, что высока вероятность наличия скрытой тяги. Пробу лучше проводить дома, в спокойной обстановке, чтобы было проще заметить симптомы. Однако в редких случаях положительная реакция на пробу может развиваться и у непьющих людей. Это может быть связано с врожденным низким уровнем АцА или какими-либо сопутствующими заболеваниями [18].

С учетом особенностей биохимического и клинического действия каждый метаболитный препарат целесообразно использовать на определенном этапе (табл. 2).

Исходя из изложенного, алкоголизм может рассматриваться как форма молекулярной патологии, в основе которой лежат спровоцированные хроническим потреблением алкоголя нарушения обмена АцА. Поэтому профилактика и коррекция таких нарушений должны осуществляться прежде всего в соответствии с законами регуляции мета-

Таблица 2. Использование метаболитных препаратов для профилактики негативного влияния алкоголя на нервную систему, патологического опьянения и абстинентного синдрома [19]

Показания к применению	Практически здоровые взрослые и подростки	Злоупотребляющие алкоголем, больные алкоголизмом
Профилактика опьянения	Лимонтар по 1 таблетке за 20–30 мин до употребления алкоголя	–
Период опьянения	Лимонтар по 1 таблетке каждые 3–4 ч (2–3 раза)	Лимонтар по 1 таблетке каждые 1,5–2 ч (1–6 раз)
1-е сутки после опьянения	Глицин по 1 таблетке каждые 2 ч (4–6 раз)	Глицин утром по 1 таблетке каждые 30 мин (3 раза); днем по 1 таблетке каждые 2 ч (5–6 раз)
В следующие 10 дней	Глицин по 1 таблетке каждые 2 ч (4–6 раз)	Основная схема: Глицин 1 таблетка, через 10 мин Биотредин 1 таблетка – 3–4 раза в день
После курса лечения	При необходимости через 7–10 дней повторить курс: Глицин по 1 таблетке 2–3 раза в день 7–10 дней	Глицин по 1 таблетке 2–3 раза в день. Проба с Биотредином не реже 1 раза в 10 дней

болизма. Терапевтические мероприятия должны быть направлены на активизацию физиологических метаболических реакций, способствующих увеличению скорости элиминации АцА (и этанола) как в период острого алкогольного опьянения, так и на этапах последствия этанола.

Список литературы

1. Reas ET, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, McEvoy LK. Moderate, regular alcohol consumption is associated with higher cognitive function in older community-dwelling adults. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 2016 Sep;3(2):105-13.
2. Paganini-Hill A, Kawas CH, Corrada MM. Type of alcohol consumed, changes in intake over time and mortality: the Leisure World Cohort study. *Age and Ageing* 2007 Mar;36(2):203-9.
3. Grønbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G, Sørensen TI. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Annals of Internal Medicine* 2000 Sep;133(6):411-9.
4. Остроумова О.Д. Алкоголь: друг или враг? *Кардиология и ангиология* 2013;4:8-12.
5. Shkolnikov VM, Andreev EM, Leon DA, McKee M, Meste F, Vallin J. Mortality reversal in Russia: the story so far. *Hygiea Internationalis* 2004;4(1):29-80.
6. McKee M, Shkolnikov V, Leon DA. Alcohol is implicated in the fluctuations in cardiovascular disease in Russia since the 1980s. *Annals of Epidemiology* 2001 Jan;11(1):1-6.
7. Lester BK, Rundell OH, Cowden LC, Williams HL. Chronic alcoholism, alcohol, and sleep. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1973;35:261-79.
8. Полуэтов М.Г., Пчелина П.В., Пальман А.Д. Расстройства сна при алкоголизме. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски* 2015;115(4-2):34-9.

9. Mello NK, Mendelson JH. Behavioral studies of sleep patterns in alcoholics during intoxication and withdrawal. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1970 Oct;175(1):94-112.
10. Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Schuckit M. EEG sleep studies in "pure" primary alcoholism during subacute withdrawal: relationships to normal controls, age, and other clinical variables. *Biological Psychiatry* 1990 Mar;27(5):477-88.
11. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitsky HS, Reeves BC, Peng S, Lou N, Hussain R, Nedergaard M. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Scientific Reports* 2018 Feb;8(1):2246.
12. Demetrescu C, Finocchi I, Italiano GF, Laura L. Experimental evaluation of algorithms for the food-selection problem. *arXiv* 2014 Jan;1401.7591.
13. Ballinger A, Patchett S. *Saunders' pocket essentials of clinical medicine*. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier; 2005.
14. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *The Lancet. Neurology* 2007 May;6(5):442-55.
15. Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Бураков А.М., Цой-Подосенин М.В., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я., Звартау Э.Э., Кристал Д. Сравнительная эффективность применения препаратов, влияющих на глутаматергическую нейротрансмиссию, для купирования алкогольного абстинентного синдрома. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева* 2009;1:37-43.
16. Сиволап Ю.Л. Алкоголизм и современные методы его лечения. *Психиатрия и психофармакотерапия* 2009;11(4):25-9.
17. Комиссарова И.А. Применение глицина и лимонтара для профилактики и лечения состояний алкогольной интоксикации. *Вопросы наркологии* 1995;1:65-9.
18. Кукес В., Жестовская А., Нарциссов Я., Шешегова Е., Тюкина Е. Метаболические препараты при лечении алкоголизма и различных заболеваний центральной нервной системы. *Врач* 2016;3:25-8.
19. Комиссарова И.А. Механизм формирования алкоголизма. *Вопросы наркологии* 1994;4:19-22.

The Influence of Alcohol on Nervous System, Working Capacity, and Creativity

L.P. Sokolova and E.V. Starykh

This article reviews the problems of alcohol influence on the nervous system, personality, intelligence, working capacity, and creativity. Positive and negative influences of alcohol are compared on human health and behavior. Symptoms of fetal alcohol syndrome are described. The crucial links of alcohol metabolism in the organism are presented along with neurotransmitter types of alcoholism and their psychophysiological features. The directions of preventive metabolic therapy for individuals addicted to alcohol, people with latent physiological urge to alcohol, including teenagers, as well as healthy people are discussed in details aimed at reducing the likelihood of development and severity of withdrawal syndrome and pathological intoxication.

Key words: alcohol, chronic alcoholism, fetal alcohol syndrome, metabolic treatment, Glycine, Limontar, Biotredin.

КОМПЛЕКСНАЯ ТРИАДА МЕТАБОЛИТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛИЗМОМ И ЛЮДЕЙ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ВЛЕЧЕНИЕМ К АЛКОГОЛЮ

Медицинский научно-производственный комплекс
БИОТИКИ

Биотредин®

Регистрационное удостоверение Р N003744/01
Пиридоксин+Треонин
таблетки подъязычные 5 мг+100 мг
30 таблеток

Улучшает краткосрочную и долгосрочную память

Повышает умственную работоспособность

Уменьшает психоэмоциональное напряжение

Способ применения: см. инструкцию по применению

**ПОМОГАЕТ УМЕНЬШАТЬ
ТЯЖЕСТЬ СИНДРОМА
ОТМЕНЫ ПОСЛЕ
ОТКАЗА ОТ АЛКОГОЛЯ,
ПОМОГАЕТ СНИЖАТЬ
ВЛЕЧЕНИЕ К АЛКОГОЛЮ**

Медицинский научно-производственный комплекс
БИОТИКИ

Глицин

Регистрационное удостоверение ЛСР-001431/07
Таблетки подъязычные 100 мг
50 таблеток
1 таблетка содержит глицин микрокапсулированный
(в пересчете на действующее вещество глицин - 100 мг).

Уменьшает психоэмоциональное напряжение

Облегчает засыпание и нормализует сон

Уменьшает выраженность мозговых и вегето-сосудистых расстройств

Повышает умственную работоспособность

Способ применения: подъязычно или заочно.

**ОБЛАДАЕТ НООТРОПНЫМ,
СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНЫМ
И ДЕТОКСИЦИРУЮЩИМ
СВОЙСТВАМИ**

Медицинский научно-производственный комплекс
БИОТИКИ

Лимонтар®

Регистрационное удостоверение Р N000176/01
Лимонная кислота + Янтарная кислота
таблетки растворимые 50 мг + 200 мг
30 таблеток

Улучшает течение беременности, рост и развитие плода

Повышает умственную и физическую работоспособность

Активирует функции органов и тканей

Способ применения: внутрь, до еды.
Перед применением таблетку необходимо растворить.

**ПОЗВОЛЯЕТ УМЕНЬШАТЬ
СИМПТОМЫ ПОХМЕЛЬЯ,
ПОЗВОЛЯЕТ УМЕНЬШАТЬ
СИМПТОМЫ АЛКОГОЛЬНОГО
АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА**

Использование метаболитных препаратов для профилактики негативного влияния алкоголя на нервную систему, профилактики патологического опьянения и абстинентного синдрома

Показания к применению	Практически здоровые взрослые и подростки	Злоупотребляющие алкоголем, больные алкоголизмом
Профилактика опьянения	Лимонтар по 1 таб. за 20-30 мин до употребления алкоголя	
Период опьянения	Лимонтар по 1 таб. каждые 3-4 часа (2-3 раза)	Лимонтар по 1 таб. каждые 1,5-2 часа (1-6 раз)
Первые сутки после опьянения	Глицин по 1 таб. каждые 2 часа (4-6 раз)	Глицин: утром по 1 таб. каждые 30 мин (3 раза); днем по 1 таб. каждые 2 часа (5-6 раз)
В течение следующих 10 дней	Глицин по 1 таб. каждые 2 часа (4-6 раз)	Основная схема: Глицин 1 таб., через 10 мин Биотредин 1 таб. – 3-4 раза в день
После курса лечения	При необходимости через 7-10 дней повторить курс: Глицин по 1 таб. 2-3 раза в день 7-10 дней	Глицин по 1 таб. 2-3 раза в день. Проба с Биотредином не реже 1 раза в 10 дней



БИОТИКИ
СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД

Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.
Регистрационные удостоверения Р N003744/01, ЛСР-001431/07, Р N000176/01.
Реклама

Комбинированный подход к лечению резидуальной хронической субдуральной гематомы у пациента с осложненным кардиологическим анамнезом

*И.В. Цымбал, М.С. Семенов, Л.Т. Лепсверидзе,
В.В. Ковалев, М.С. Аронов, Н.М. Кругляков, К.О. Исаев.*

Представлено собственное клиническое наблюдение авторов, иллюстрирующее эффективность и безопасность комбинированного метода лечения резидуальной хронической субдуральной гематомы (ХСГ) у пациента с осложненным кардиологическим анамнезом, перенесшего закрытую черепно-мозговую травму. На первом этапе была проведена эндоваскулярная селективная эмболизация средней оболочечной артерии слева, затем выполнена эвакуация гематомы посредством burr-hole краниостомии. На фоне проведенного лечения у пациента регрессировала неврологическая симптоматика и практически полностью разрешилась латеральная дислокация (остаточное смещение срединных структур мозга приблизительно 2 мм), осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечено. Сделан вывод о том, что подобный комбинированный подход к лечению ХСГ позволяет не только избежать рецидивов, но и в кратчайшие сроки добиться регресса неврологической симптоматики и дислокационного синдрома, что напрямую влияет на качество и прогноз жизни пациентов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, хроническая субдуральная гематома, burr-hole краниостомия, эмболизация, средняя оболочечная артерия, эндоваскулярное лечение, bridge-терапия.

Введение

Хроническая субдуральная гематома (ХСГ) – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся объемным внутричерепным кровоизлиянием, которое имеет ограниченную капсулу и располагается под твердой мозговой оболочкой, вызывая неврологическую симптоматику вследствие компрессии вещества головного мозга и развития дислокационного синдрома. Непосредственная причина развития этого состояния – кровотечение из мостиковых вен в субдуральное пространство вследствие черепно-мозговой травмы, сосудистой катастрофы, коагулопатий различного генеза, алкоголизма. Также следует отметить

ятрогенную этиологию, частота которой в последние годы неуклонно увеличивается ввиду распространения шунтирующих операций. Частота встречаемости ХСГ в популяции, по разным данным, составляет 1,7–20,6 случая на 100 000 человек в год с преобладанием у пожилого населения (у людей старше 65 лет – 58,1 на 100 000 человек) [1, 2]. Смертность в среднем составляет 1–5% с идентичной тенденцией, так, по данным R. Sahnouni et al., у людей старше 80 лет госпитальная смертность после хирургического лечения составила 16,7%, через 6 мес – 26%, через 12 мес – 32% [3].

Клинические проявления ХСГ разнообразны. К ним относятся общемозговая симптоматика (цефалгический синдром, судорожный синдром, головокружение, рвота, нарушение сознания), очаговая неврологическая симптоматика (пирамидный, афатический, подкорковый синдромы, нарушение статики и координации, стволовые синдромы (в фазе клинической декомпенсации проявляется вторичная дислокационная мезодизэнцефальная симптоматика: парез зрения вверх, двусторонние стопные знаки, анизокория, спонтанный нистагм и др.)) и менингеальные симптомы (симптом Кернига, ригидность затылочных мышц отмечаются почти у половины больных с ХСГ) [2].

Наличие вышеуказанных проявлений наряду с прогрессирующим увеличением объема гематомы по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии, а также при ее максимальной толщине больше 1 см является показанием к хирургическому лечению ХСГ. На современном этапе развития нейрохирургии исполь-

ФГБУ "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна" ФМБА России, Москва.

Илья Вячеславович Цымбал – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии.

Максим Сергеевич Семенов – канд. мед. наук, зав. отделением нейрохирургии.

Леван Теймуразович Лепсверидзе – канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии.

Владислав Викторович Ковалев – врач-невролог отделения нейрохирургии.

Моисей Соломонович Аронов – канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Николай Михайлович Кругляков – зав. отделением анестезиологии и реанимации № 2.

Константин Олегович Исаев – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2. Контактная информация: Семенов Максим Сергеевич, msemenov@fmbcfmba.ru

зуются: 1) burr-hole краниостомия; 2) закрытое наружное дренирование; 3) twist-drill краниостомия; 4) эндоскопическая эвакуация; 5) краниотомия; 6) эмболизация средней оболочечной артерии (СОА) [2, 4, 5].

Хроническая субдуральная гематома – заболевание с высоким риском рецидива, который составляет 16,6–18,8% в течение 1 года для пациентов, прошедших традиционное хирургическое лечение (эмболизация не включена) [6]. Эти методы обладают высокой эффективностью в аспекте уменьшения масс-эффекта, вызванного гематомой, однако они никак не воздействуют на основные патофизиологические механизмы. В настоящее время патогенез ХСГ остается предметом дискуссий. Если процесс первичного формирования гематомы не вызывает разногласий, то причинно-следственная связь увеличения ее объема до конца не изучена. Считается, что всему виной самоподдерживающийся процесс неангиогенеза и фибринолиза. Образующиеся в результате неоваскуляризации капсулы капилляры хрупкие и склонны к разрывам, что в совокупности с явлениями гиперфибринолиза, по-видимому, служит причиной повторных кровотечений. Вновь образованные сосуды лишены гематоэнцефалического барьера, расстояние между перicyтами большое, ввиду чего содержимое капсулы также увеличивается в объеме путем проникновения в ее содержимое белков плазмы крови. Патолого-анатомические исследования показали, что источник кровоснабжения данных сосудов – СОА [7, 8]. В этой связи рентгенэндоваскулярная эмболизация СОА представляется патогенетически обоснованным методом снижения артериального притока к васкуляризированной капсуле ХСГ и, следовательно, уменьшения частоты рецидивирования.

Эмболизация СОА в качестве метода лечения ХСГ – современный тренд научного мира. На ресурсе PubMed нами обнаружено 108 публикаций по этой теме (49 из них за последний год), однако комбинированный подход к лечению ХСГ отражают всего 4 работы (2 исследования – эмболизация СОА + burr-hole краниостомия, 1 исследование – эмболизация СОА + twist-drill краниостомия и 1 исследование – эмболизация СОА + краниотомия) [8–11].

Мы представляем собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее эффективность и безопасность данного метода в лечении резидуальной ХСГ у пациента с осложненным кардиологическим анамнезом. Мы считаем такой подход наиболее перспективным и целесообразным, так как он позволяет исключить вероятные рецидивы, связанные с измененной реологией крови на фоне постоянного приема пероральных антикоагулянтов, а также в кратчайшие сроки купировать неврологическую симптоматику и разрешить дислокационный синдром.

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 54 года, поступил в нейрохирургическое отделение ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизиче-

ский центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России 16.06.2021 с диагнозом субдуральной гематомы левой лобно-височно-теменной области.

Из данных *анамнеза* известно, что 22.05.2021 пациент попал в дорожно-транспортное происшествие, ударился лбом о бортовую панель автомобиля, отмечалась кратковременная утрата сознания. Самостоятельно обратился в приемное отделение травмпункта по месту жительства. Осмотрен травматологом, выполнена рентгенография черепа, костно-травматических изменений выявлено не было. С 26.05.2021 стали беспокоить боли в области затылка, шеи, напряжение мышц шеи и затылка. Лечился амбулаторно, симптоматика постепенно регрессировала. С 11.06.2021 вновь стали беспокоить головные боли тупого, давящего характера, интенсивностью 4 балла по визуальной аналоговой шкале, преимущественно в затылочной области (лечился самостоятельно приемом анальгина). В амбулаторном порядке 16.06.2021 выполнена КТ головного мозга (ГМ), выявлены субдуральные гематомы левой лобно-височно-теменной области в поздней подострой стадии с признаками дислокации срединных структур вправо (9 мм) и отека левого полушария головного мозга, что послужило причиной экстренной госпитализации.

Пациент имеет отягощенный кардиологический анамнез: 1) комбинированный митрально-аортальный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан, тяжелый аортальный стеноз, тяжелая митральная недостаточность (по поводу чего в 2014 г. перенес пластику митрального клапана, протезирование аортального клапана (протез МедИнж 25) и восходящего отдела аорты); 2) пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; 3) ишемическая болезнь сердца: маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви от 2014 г.; 4) гипертоническая болезнь 3-й стадии (артериальная гипертония 2-й степени), риск сердечно-сосудистых осложнений 4. На этом фоне постоянно принимает рамиприл 10 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, варфарин 4,375 мг/сут.

При *осмотре* состояние средней степени тяжести. Соматически стабилен. В неврологическом статусе отмечается легкая атаксия без четкой латерализации и цефалгический синдром. Показанное хирургическое лечение (burr-hole краниостомия) было отложено в связи с необходимостью проведения bridge-терапии (отмена перорального антикоагулянта с назначением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или нефракционированных гепаринов у пациентов, которым необходима пожизненная антикоагулянтная терапия) с целью снижения периоперационных геморрагических рисков при адекватной тромбопрофилактике. По этому поводу консультирован кардиологом, показана постоянная инфузия гепарина (стартовая доза 1000 ЕД/ч) с последующей коррекцией дозировки под контролем (каждые 4–6 ч) активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (рекомендуемые значения – 70–80 с)

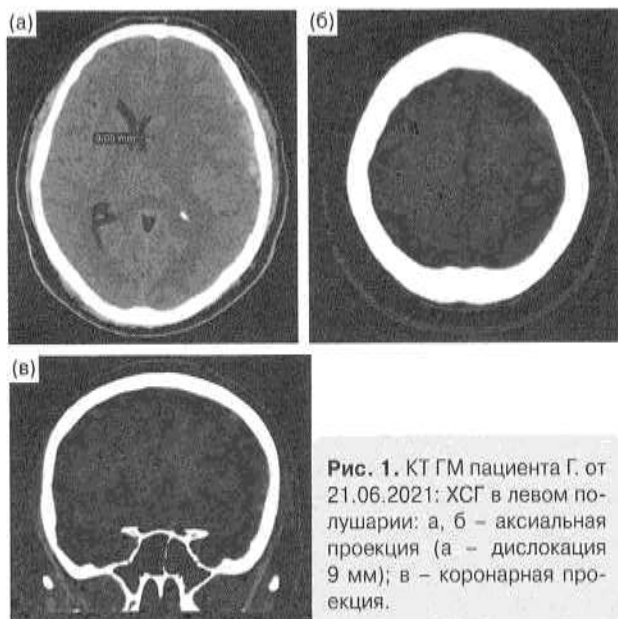


Рис. 1. КТ ГМ пациента Г. от 21.06.2021: ХСГ в левом полушарии: а, б – аксиальная проекция (а – дислокация 9 мм); в – коронарная проекция.

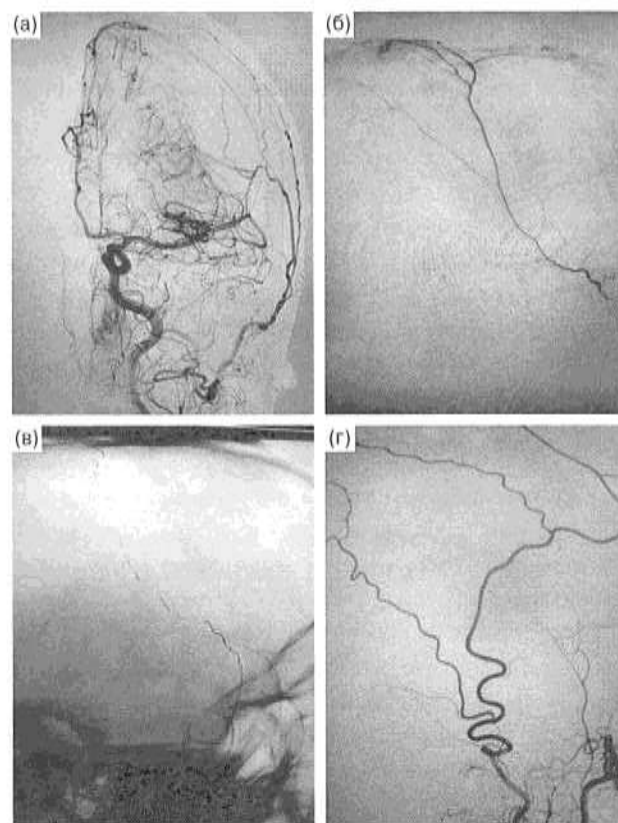


Рис. 2. Селективная церебральная ангиография того же пациента: а – проекция гематомы; б – изменения по типу "хлопьев ваты"; в – эмболизат; г – контроль.

и уровня тромбоцитов; инициация лечения возможна при значении международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–2,2 и отмене варфарина (таблица).

21.06.2021 для планирования хода оперативного вмешательства была выполнена повторная КТ ГМ (рис. 1). На контрольных снимках в левой лобно-теменной области

определяется субдуральная гематома толщиной до 16 мм и объемом примерно 50 мл. Содержимое неоднородной плотности, от 40 до 65 HU (Hounsfield Units – единицы Хаунсфилда). Очаговых изменений вещества головного мозга не определяется. Срединные структуры смещены вправо на 9 мм. Левый боковой желудочек поджат, правый боковой желудочек не расширен. Дифференциация серого и белого вещества сохранена. Обводная цистерна деформирована.

Выявленные изменения плотности характерны для повторного кровоизлияния в области сформированной капсулы ХСГ. Вероятнее всего, основная причина произошедшего – постоянный прием пероральных антикоагулянтов. В связи с этим коллегиально было принято решение о разделении хирургического лечения на 2 этапа, 1-й из которых – селективная рентгенэндоваскулярная эмболизация левой СОА (для минимизации рисков рецидивирования), а 2-й – эвакуация содержимого гематомы посредством burr-hole краниостомии (для скорейшего разрешения латеральной дислокации и неврологической симптоматики).

Под наркозом 24.06.2021 произведена пункция правой бедренной артерии, в нее установлен интродьюсер 6 Fr. Диагностическими катетерами проведена исходная селективная церебральная ангиография (рис. 2а). Визуализировано изменение контура сосудистого рисунка, характерное для ХСГ лобно-теменной локализации слева. При суперселективном контрастировании СОА слева в проекции конвексимальной поверхности полушарий головного мозга визуализированы характерные для ХСГ изменения по типу "хлопьев ваты" (рис. 2б). Микрокатетер проведен в просвет лобно-теменной ветви СОА, выполнено суперселективное контрастирование. Через микрокатетер введено 0,8 мл эмболизата SQUID12 с рефлюксным забросом в каменисто-чешуйчатую ветвь (рис. 2в). По данным контрольной ангиографии сети ХСГ не определяется (рис. 2г). Операция завершена, катетер и интродьюсер удалены.

Дренирование капсулы гематомы было проведено 25.06.2021 путем burr-hole краниостомии. По данным контрольной КТ ГМ (26.06.2021) наблюдается постоперационный дефект теменной кости слева размером 14 мм. В лобно-теменной области слева определяется содержимое жидкостной плотности с незначительным геморрагическим компонентом в виде полоски толщиной до 12 мм. Очаговых изменений вещества головного мозга не выявляется. Вдоль поверхности большого крыла клиновидной кости слева со стороны полости черепа определяются высокоплотные структуры в виде тонких полосок толщиной примерно 1 мм, плотностью до 3500 HU (эмболизационный материал в оболочечных венах). Дислокация срединных структур уменьшилась на 5 мм. Желудочковая система не расширена, асимметрична (поджат левый боковой желудочек). Цистерны основания головного мозга прослеживаются, не деформированы (рис. 3).

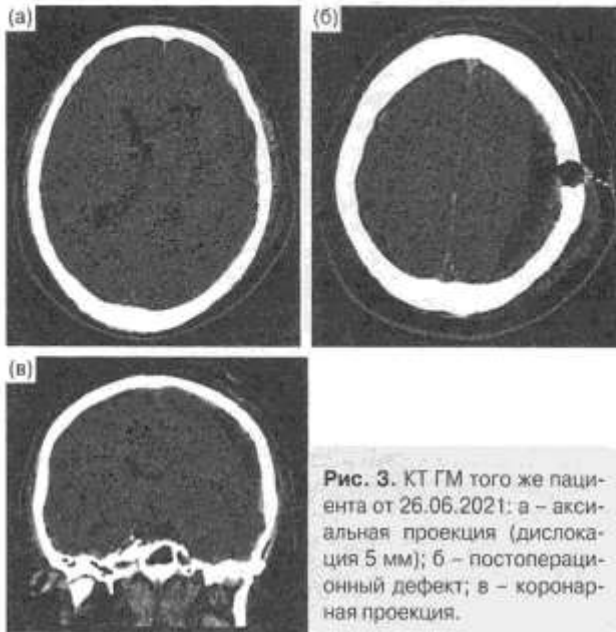


Рис. 3. КТ ГМ того же пациента от 26.06.2021: а – аксиальная проекция (дислокация 5 мм); б – постоперационный дефект; в – коронарная проекция.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент находился на терапии НМГ в профилактической дозировке. Состояние улучшилось (расценивалось как удовлетворительное) уже на следующие сутки после вмешательства, отмечена положительная динамика в виде регресса цефалгического синдрома и уменьшения латеральной дислокации. Был вновь назначен варфарин, а НМГ отменены после достижения целевых значений МНО (>2) (см. таблицу).

При повторной КТ ГМ (02.07.2021) через 7 дней после хирургического лечения отмечено уменьшение толщины содержимого жидкостной плотности с 17 до 13 мм, практически полное разрешение дислокационного синдрома (срединные структуры смещены вправо на 2 мм) и направление левого бокового желудочка (рис. 4).

Обсуждение

В современной англоязычной научной литературе представлено мало информации, касающейся комбинированного подхода к лечению ХСГ, в русскоязычных источниках подобных публикаций мы не обнаружили. В первой найденной нами работе 2020 г. А. Arham, N. Zaragita представили случай успешного лечения 69-летнего пациента на фоне постоянного приема клопидогрела (острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе) с регрессом неврологической симптоматики (пирамидный, афатический и дислокационный синдромы) и полным разрешением ХСГ (по данным КТ ГМ спустя 1 мес после выписки) [9].

Масштабный анализ в 2019 г. провели S. Ng et al. ими был отобран 41 пациент с ХСГ. Пациентов наблюдали в течение 3 мес после лечения, они были разделены на 2 группы: 22 пациентам 1-й группы проводилась только стандартная burr-hole краниостомия; 19 пациентам 2-й группы в качестве адъювантного лечения была проведена эмболи-

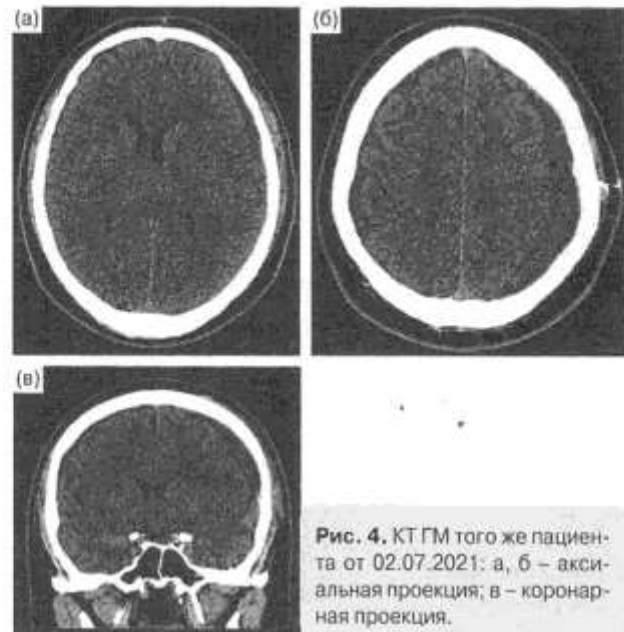


Рис. 4. КТ ГМ того же пациента от 02.07.2021: а, б – аксиальная проекция; в – коронарная проекция.

зация СОА. В 1-й группе объем резорбции гематомы был существенно ниже, чем во 2-й группе ($52,6 \pm 24,9$ против $35,1 \pm 21,0$ мл; $p = 0,015$). Разница в среднем объеме резорбции гематомы составила 17,5 мл (95% доверительный интервал 3,87–31,16 мл), но следует отметить, что исходно пациенты 2-й группы имели ХСГ большего размера ($65,2 \pm 27,1$ против $51,2 \pm 27,4$ мл; $p = 0,14$), что в принципе может являться одной из причин различий, однако общая тенденция, безусловно, не вызывает сомнений. В каждой из групп 1 пациенту потребовалась экстренная повторная операция, во 2-й группе у 1 пациента через 3 дня после вмешательства развился судорожный синдром, успешно купированный противосудорожными препаратами, и еще у 1 пациента образовалась гематома в месте пункции бедренной артерии. В 1-й группе 1 пациент перенес острое субдуральное кровотечение при удалении субдурального дренажа без каких-либо последствий [8].

В 2020 г. S. Yokoza et al. описали 2 случая с полным излечением и отсутствием рецидивов у пациентов 71 и 77 лет с резидуальными ХСГ [10].

Самое крупное исследование из обнаруженных нами провели С. Onyino et al. в 2021 г. В их работу было включено

Значения основных лабораторных показателей у пациента Г. при проведении bridge-терапии

Дата проведения исследования	АЧТВ, с	МНО	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$
17.06.2021 (при поступлении)	45,0	2,31	158
24.06.2021 (перед эмболизацией)	73,3	1,31	156
25.06.2021 (перед burr-hole краниостомией)	48,8	1,59	145
27.06.2021	77,1	1,23	143
07.07.2021 (при выписке)	63,3	2,14	199

132 пациента с ХСГ. В группе пациентов, которым проводилась эмболизация СОА в сочетании с burr-hole краниостомией, была выявлена тенденция к уменьшению числа ревизионных операций ($p = 0,083$), 73 пациента (55,3%) остались под наблюдением, средняя длительность которого составила $3,4 \pm 2,2$ мес. У 8 пациентов (15,1%) хирургической группы случился рецидив ХСГ и потребовалась повторная операция, в то время как в группе комбинированного лечения повторное вмешательство перенес лишь 1 пациент (5,0%) [11].

Результат представленного нами наблюдения всецело коррелирует с выводами зарубежных коллег и позволяет расценивать комбинированный подход к лечению ХСГ (в том числе резидуальных) как современный, безопасный, эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения.

Заключение

Комбинированный подход (эндоваскулярная эмболизация СОА в купе с burr-hole краниостомией) в лечении ХСГ (в том числе резидуальных) позволяет не только избежать рецидивов, но и в кратчайшие сроки добиться регресса неврологической симптоматики и дислокационного синдрома, что напрямую влияет на качество и прогноз жизни пациента. Это особенно актуально для больных с осложненным кардиологическим анамнезом, так как частота рецидивирования у этой группы пациентов заметно выше ввиду изменений реологических свойств крови, связанных с постоянным приемом пероральных антикоагулянтов. Необходимо продолжить исследования в этом направлении, а также провести сравнительный анализ по выявлению преимуществ и недостатков представленного метода с учетом целесообразности использования различных методик у пациентов этой группы.

Список литературы

1. Feghali J, Yang W, Huang J. Updates in chronic subdural hematoma: epidemiology, etiology, pathogenesis, treatment, and outcome. *World Neurosurgery* 2020 Sep;141:339-45.
2. Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Маряхин А.Д. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических субдуральных гематом. М., 2015. 49 с.
3. Sahyouni R, Goshtasbi K, Mahmoodi A, Tran DK, Chen JW. Chronic subdural hematoma: a historical and clinical perspective. *World Neurosurgery* 2017 Dec;108:948-53.
4. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. 8th ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2016: 898-901.
5. Haldrup M, Ketharanathan B, Debrabant B, Schwartz OS, Mikkelsen R, Fugleholm K, Poulsen FR, Jensen TSR, Thaarup LV, Bergholt B. Embolization of the middle meningeal artery in patients with chronic subdural hematoma – a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 2020 Apr;162(4):777-84.
6. Schmidt L, Gørtz S, Wohlfahrt J, Melbye M, Munch TN. Recurrence of subdural haematoma in a population-based cohort – risks and predictive factors. *PLoS One* 2015 Oct;10(10):e0140450.
7. Edlmann E, Giorgi-Coll S, Whitfield PC, Carpenter KLH, Hutchinson PJ. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy. *Journal of Neuroinflammation* 2017 May;14(1):108.
8. Ng S, Derraz I, Boetto J, Dargazanli C, Poulen G, Gascou G, Lefevre PH, Molinari N, Lonjon N, Costalat V. Middle meningeal artery embolization as an adjuvant treatment to surgery for symptomatic chronic subdural hematoma: a pilot study assessing hematoma volume resorption. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2020 Jul;12(7):695-9.
9. Arham A, Zaragita N. Middle meningeal artery embolization following burr hole in chronic subdural hematoma. *Asian Journal Neurosurgery* 2020 May;15(2):382-4.
10. Yokoya S, Nishii S, Takezawa H, Katsumori T, Takagi Y, Goto Y, Oka H, Shiomi N, Hino A. Organized chronic subdural hematoma treated with middle meningeal artery embolization and small craniotomy: two case reports. *Asian Journal Neurosurgery* 2020 Apr;15(2):421-4.
11. Onyinyo C, Berlis A, Abel M, Kudernatsch M, Maurer CJ. Efficacy and mid-term outcome of middle meningeal artery embolization with or without burr hole evacuation for chronic subdural hematoma compared with burr hole evacuation alone. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2022 Mar;14(3):297-300.

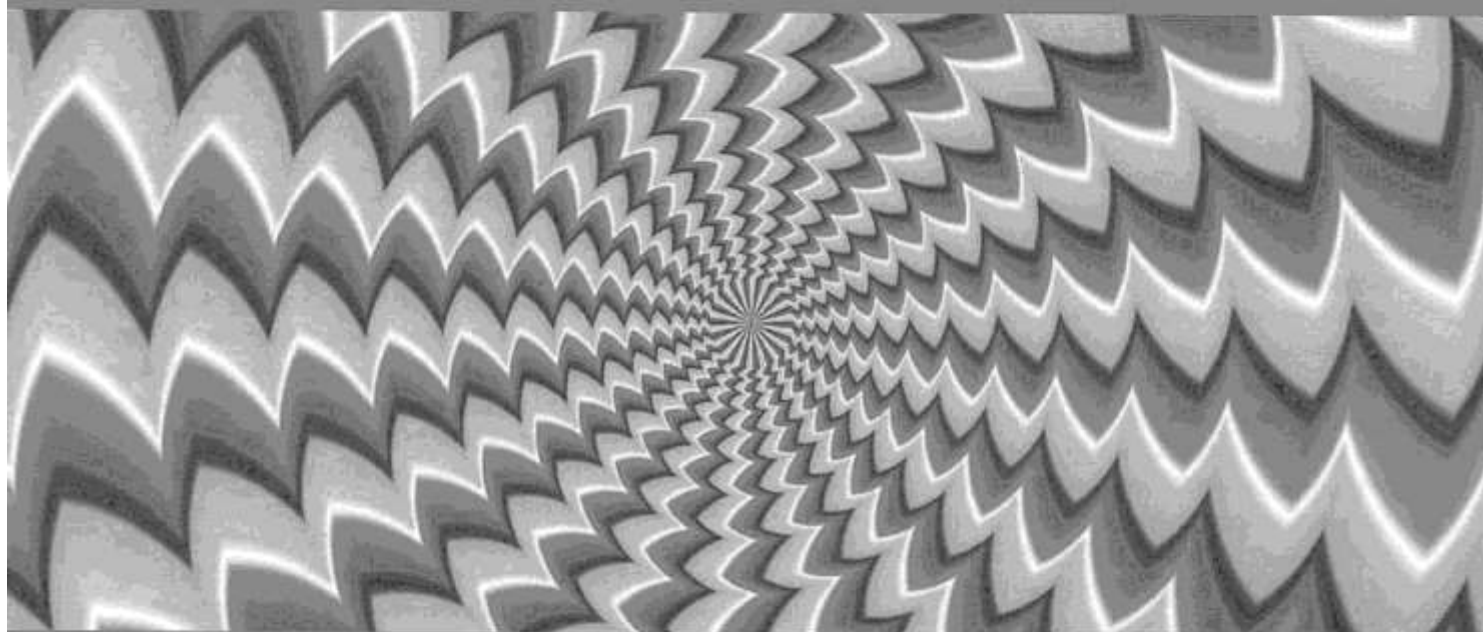
Combined Treatment of Residual Chronic Subdural Hematoma in a Patient with Complicated Cardiovascular History

I.V. Tsybal, M.S. Semenov, L.T. Lepsveridze, V.V. Kovalev, M.S. Aronov, N.M. Kruglyakov, and K.O. Isaev

The authors present their own clinical observation illustrating the efficacy and safety of combined treatment of residual chronic subdural hematoma (CSDH) in a patient with complicated cardiovascular history who suffered a closed brain injury. The first treatment stage included selective endovascular embolization of left middle meningeal artery, followed by hematoma evacuation through burr-hole craniostomy. The treatment resulted in the regression of neurological symptoms and near-complete resolution of lateral herniation, the residual displacement of median brain structures by about 2 mm. No cardiovascular complications were observed. It was concluded that such combined treatment of CSDH allowed avoiding relapses, as well as reaching earliest regression of neurological symptoms and herniation syndrome, which directly affected the life quality and prognosis of patients.

Key words: brain injury, chronic subdural hematoma, burr-hole craniostomy, embolization, middle meningeal artery, endovascular treatment, bridge therapy.

6-е Штульмановские чтения
Неврология
в клинических примерах
29-30 ноября 2022, Москва



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

Место проведения: г. Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
Конференция проходит аккредитацию в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России

Регистрация осуществляется отдельно на каждый день мероприятия

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

ТМС-индуцированная головная боль

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

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) широко применяется в исследовательской и клинической практике, что делает крайне важным изучение безопасности и переносимости этого метода. Головная боль (ГБ) является одним из наиболее частых нежелательных эффектов проведения ТМС, который может регистрироваться как во время, так и после процедуры стимуляции. В типичных случаях ТМС-индуцированная ГБ сходна с ГБ напряжения, однако в ряде случаев имеет признаки мигренозной ГБ. При выраженной интенсивности или повторном возникновении после нескольких сессий ГБ может являться причиной отказа пациента или здорового добровольца от продолжения проведения ТМС. В статье приводятся 5 клинических наблюдений развития ТМС-индуцированной ГБ, иллюстрирующих ее клинические особенности и гетерогенность. Обсуждаются возможные механизмы развития ТМС-индуцированной ГБ, а также практические аспекты, связанные с развитием этого нежелательного эффекта.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, неинвазивная нейромодуляция, головная боль, безопасность, переносимость, нежелательные эффекты.

Введение

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) как метод неинвазивной нейромодуляции нашла широкое применение в клинической и исследовательской практике [1–4]. Согласно обновленным рекомендациям международной группы экспертов (2020), наиболее высокий уровень доказательности эффекта (уровень А) получен для применения ТМС при депрессии, невропатической боли и двигательных нарушениях после инсульта [2]. Для целого ряда нозологий (болезнь Паркинсона, спастичность, афазия, болезнь Альцгеймера, эпилепсия и др.) получены доказательства эффективности ТМС уровня В (вероятно эффективно) и уровня С (возможно эффективно) [2]. В исследовательской практике ТМС широко используется как неинвазивный метод функционального картирования мозга, изучения когнитивных процессов, моторного обучения и др. [3, 4].

Согласно современным представлениям, в основе нейромодулирующего эффекта различных протоколов ТМС лежит индукция синаптической пластичности – процессов, сходных с долговременной потенциацией и депрессией. В зависимости от протокола стимуляции ТМС может увели-

чивать или уменьшать активность стимулируемой области и ассоциированных нейронных сетей [1, 3].

Вопросы безопасности и переносимости являются ключевыми при применении любого метода [5]. Основным документом, регламентирующим различные вопросы безопасности ТМС, являются рекомендации международной группы экспертов 2009 г. [6]. В 2021 г. вышел новый вариант рекомендаций, в котором преимущественно обсуждаются вопросы применения новых протоколов и устройств для ТМС, а также комбинации ТМС с другими методами, при этом в отношении большинства вопросов, касающихся применения ТМС в клинической практике, действующими остаются рекомендации 2009 г. [7].

Основным серьезным осложнением ТМС является возможность развития эпилептического приступа. Это осложнение ТМС встречается крайне редко: его частота составляет, по разным данным, менее 0,003% или менее 0,8 на 1000 сессий [8–10]. Всего по состоянию на февраль 2020 г. был описан 41 случай ТМС-индуцированного эпилептического приступа [8]. В большинстве случаев приступы возникают при наличии факторов риска их развития (небезопасный протокол, депривация сна, прием препаратов, повышающих риск развития эпилептических приступов, органическое поражение головного мозга и др.) [7]. Также во время стимуляции крайне редко могут развиваться синкопальные состояния, которые наиболее вероятно являются вазовагальными и не связаны непосредственно с биологическими эффектами стимуляции [5–7, 11].

Гораздо чаще во время ТМС регистрируются относительно легкие нежелательные эффекты (НЭ), такие как болевые ощущения в области стимуляции и головная боль (ГБ), головокружение, сокращения мышц лица, сонливость, трудности концентрации внимания и др., которые не вызывают вопросов с точки зрения безопасности, но могут негативно влиять на переносимость процедуры и приводить к отказу пациента/здорового добровольца продолжать лечение или участие в исследовании [6, 11–14]. Выявление и

ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва.

Илья Сергеевич Бакулин – канд. мед. наук, науч. сотр., рук. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий.

Александра Георгиевна Пойдашева – мл. науч. сотр. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий.

Альфия Ходжаевна Забирова – врач-невролог, аспирант.

Дмитрий Юрьевич Лагода – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий.

Наталья Александровна Супонева – докт. мед. наук, чл.-корр. РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий.

Михаил Александрович Пирадов – докт. мед. наук, акад. РАН, директор Центра.

Контактная информация: Бакулин Илья Сергеевич, bakulinilya@gmail.com

описание подобных НЭ требует применения стандартизированных опросников [5–7]. По нашим данным, легкие НЭ встречаются во время высокочастотной ТМС в 59% случаев и чаще всего представлены сонливостью (30%), болью в месте стимуляции/ГБ (25,8%), сокращениями мышц лица (14,7%). Несмотря на высокую частоту, НЭ во время стимуляции крайне редко являются клинически значимыми и приводят к исключению из исследования (2,6%) [11]. По данным систематического обзора и метаанализа рандомизированных клинических исследований, наиболее частыми НЭ во время стимуляции являются боль в месте стимуляции/ГБ (19,7%) и головокружение (2,8%). Нежелательные эффекты после реальной стимуляции встречаются статистически значимо чаще, чем после имитации стимуляции (29,3 против 13,6%), хотя это и не приводит к статистически значимому увеличению частоты исключения пациентов из исследования (2,5 и 2,7% соответственно) [12].

К числу неизученных вопросов относятся частота, структура и клиническая значимость НЭ, возникающих после проведения ТМС [11, 15]. В работе L. Maizey et al. большинство (78%) НЭ ТМС у здоровых добровольцев регистрировались именно после завершения стимуляции [15]. С 2016 г. в ФГБНУ "Научный центр неврологии" используются специально разработанные стандартизированные опросники для оценки переносимости процедуры и НЭ, возникающих не только во время ТМС, но и в течение 24 ч после нее. Эти опросники позволяют выявлять и, при необходимости, детализировать особенности НЭ. Предварительный анализ показал, что в течение 24 ч после ТМС НЭ возникают примерно в половине случаев, при этом наиболее частым НЭ является ГБ, регистрируемая после 15% сессий [11]. Большое значение может иметь не только факт регистрации ГБ после стимуляции, но и изучение ее клинических особенностей. В последние годы мы также используем опросник для оценки предшествующей ГБ с целью сопоставления ее характеристик с ТМС-индуцированной ГБ и оценки возможного влияния на клинические особенности последней. Изучение ТМС-индуцированной ГБ представляется актуальной задачей с учетом ее высокой распространенности и влияния на переносимость процедуры, а также недостаточной изученности ее клинических особенностей, факторов риска и патогенетических механизмов развития. Ниже приведены 5 наблюдений развития ТМС-индуцированной ГБ, которые демонстрируют ее клинический и, вероятно, патогенетический полиморфизм.

Клиническое наблюдение 1

Здоровый доброволец А., пол женский, 31 год, принимала участие в исследовании по оценке эффекта ТМС на показатели рабочей памяти. Соматический и неврологический статус – без особенностей. *Анамнез предшествующей ГБ:* единичные эпизоды (3–4 раза в год) ГБ давящего, сжимающего характера, низкой интенсивности (до 3 баллов по числовой шкале боли, ЧШБ), на фоне переутомле-

ния или повышения температуры тела, без тошноты, рвоты и других сопровождающих симптомов.

Протокол стимуляции: левая дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК), 10 Гц, 90% от моторного порога, 1600 стимулов (здесь и далее протокол стимуляции представлен в формате: область стимуляции, частота, интенсивность, количество стимулов за сессию). Во всех клинических наблюдениях для проведения ТМС использовались стимуляторы MagPro X100 + MagOption (Tonica Elektronik A/S, Дания) с навигационной системой Localite TMS Navigator (Localite GmbH, Германия) и роботизированной системой удержания катушки Axillum Robotics TMS-Cobot (Axillum Robotics, Франция) и NBS eXimia Nexstim (Nexstim Plc, Финляндия). Предварительно во всех случаях выполнялась электроэнцефалография для исключения эпилептиформной активности ("Нейрон-Спектр-4/П", "Нейрософт", Россия, и actiChamp Plus 64 (BP-100-2511), Brain Products GmbH, Германия).

Во время стимуляции у испытуемой отмечались сонливость и сокращения жевательной мускулатуры, выраженные минимально и не влияющие на желание продолжать участие в исследовании. Через 30 мин после проведения ТМС появилась диффузная ГБ давящего характера, интенсивностью 4 балла по ЧШБ, которая не сопровождалась тошнотой, рвотой, фоно- и фотофобией, не усиливалась при физической нагрузке. Приняла нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) (кеторолак 100 мг per os) с положительным эффектом в виде регресса ГБ в течение 2 ч. При проведении ТМС с тем же протоколом через 4 дня вновь спустя 45 мин появилась ГБ с теми же характеристиками, интенсивностью 3 балла по ЧШБ, полностью купированная приемом НПВС.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка И., 28 лет, проходила курс ТМС в рамках клинического исследования по поводу *фармакорезистентной депрессии*. Жалобы на снижение фона настроения, сонливость в дневное время. В *анамнезе* указаний на эпизоды ГБ нет. Соматический и неврологический статус – без особенностей. На момент включения в исследование постоянно принимала агомелатин (25 мг/сут), эсциталопрам (20 мг/сут). *Протокол стимуляции:* левая ДЛПФК, 20 Гц, 120% от моторного порога, 2400 стимулов.

Во время ТМС (1–5-я сессия) отмечалась пульсирующая, дергающая, долбящая боль в левой лобно-теменной области интенсивностью 3–4 балла по ЧШБ, без сопровождающих симптомов. Через 60 мин после 1-й сессии ТМС появилась тупая давящая боль с локализацией преимущественно в лобной области с двух сторон, интенсивностью 5 баллов по ЧШБ, без сопровождающих симптомов. Лекарственные препараты не принимала, ГБ полностью регрессировала в течение 4 ч. После 2-й и 3-й сессий беспокоила сходная ГБ интенсивностью 2–3 балла по ЧШБ, самостоятельно регрессировавшая в течение 1–2 ч. В первые 30 мин после 4-й сес-

сии появилась диффузная давящая ГБ интенсивностью 7 баллов по ЧШБ, без сопровождающих симптомов. На фоне приема ибупрофена (200 мг per os) ГБ несколько уменьшилась, но полностью регрессировала лишь спустя 5 ч после начала. Кроме того, начиная с 3-й сессии стимуляции пациентка отметила нарастание сонливости. Учитывая плохую переносимость, приняла решение о завершении участия в исследовании после проведения 5 сеансов ТМС.

Клиническое наблюдение 3

Здоровый доброволец Г., 24 года, пол женский, принимала участие в исследовании по оценке эффекта ТМС на показатели рабочей памяти. Соматический и неврологический статус – без особенностей. Анамнез предшествующей ГБ: эпизоды ГБ (1–2 раза в месяц) пульсирующего характера, средней интенсивности (4–5 баллов по ЧШБ), с локализацией преимущественно в левой лобно-височной области; ГБ усиливается при физической нагрузке, сопровождается тошнотой, фото- и фонофобией, редко – рвотой. Три раза ГБ предшествовала зрительная аура. Для купирования ГБ использует НПВС с эффектом, триптаны не применялись, профилактическая терапия не назначалась. *Протокол стимуляции:* см. клиническое наблюдение 1.

Во время стимуляции НЭ не отмечались. Через 20 мин после завершения стимуляции появилась ГБ сжимающего характера, локализованная преимущественно в лобной области, интенсивностью 4 балла по ЧШБ, которая не сопровождалась тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, не усиливалась при физической нагрузке. Лекарственные препараты не принимала; ГБ полностью регрессировала в течение 2 ч. В дальнейшем было проведено еще 3 сессии стимуляции в рамках протокола исследования без развития НЭ.

Клиническое наблюдение 4

Здоровый доброволец П., 26 лет, пол женский. Принимала участие в исследовании по оценке эффекта ТМС на показатели рабочей памяти. Соматический и неврологический статус – без особенностей. В анамнезе – редкие (3–4 раза в год) эпизоды односторонней ГБ распирающего, пульсирующего характера в лобно-височной области (чаще справа), интенсивностью до 6 баллов по ЧШБ; ГБ сопровождается тошнотой, усиливается при физической нагрузке. Для купирования ГБ использует НПВС с положительным эффектом. *Протокол стимуляции:* см. клиническое наблюдение 1.

Нежелательных эффектов во время ТМС не было. Через 60 мин после завершения стимуляции появилась пульсирующая ГБ в правой височной области интенсивностью 5 баллов по ЧШБ, сопровождающаяся фотофобией и тошнотой, усиливающаяся при наклонах головы. Приняла НПВС (нимесулид 100 мг), на фоне чего отметила некоторое уменьшение ГБ. Полностью ГБ регрессировала в течение 4 ч. В дальнейшем было проведено еще 3 сессии без возникновения НЭ во время ТМС и в течение 24 ч после нее.

Клиническое наблюдение 5

Здоровый доброволец У., 27 лет, пол женский. Принимала участие в исследовании по оценке эффекта ТМС на показатели рабочей памяти. Соматический и неврологический статус – без особенностей. В анамнезе указаний на эпизоды ГБ нет. *Протокол стимуляции:* область вертекса в режиме интермиттирующих тета-вспышек (частота вспышек 5 Гц, частота стимулов внутри вспышки 50 Гц), 75% от моторного порога, 1200 стимулов (2 блока по 600 стимулов).

Во время и после 1-й сессии ТМС НЭ не было. Во время 2-й сессии отмечала пульсирующую боль в правой теменно-височной и левой височной областях интенсивностью 4 балла по ЧШБ, которая сохранялась после окончания стимуляции без изменения характеристик. Сопровождающих симптомов не было. Приняла ибупрофен (200 мг per os), ГБ регрессировала в течение 2 ч после завершения ТМС.

Обсуждение

Головная боль является наиболее частым НЭ после проведения ТМС. На довольно высокую частоту этого НЭ впервые обратили внимание L. Maizey et al. [15]. По нашим данным, ГБ после проведения ТМС выявляется при помощи опросников после 15% сессий [11]. Данных относительно клинических характеристик ТМС-индуцированной ГБ до настоящего времени недостаточно, так как в большинстве исследований регистрируются серьезные НЭ или проводится стандартизированная оценка НЭ только во время процедуры. Изучение ТМС-индуцированной ГБ целесообразно для уточнения ее клинических особенностей, основных механизмов развития, разработки классификации и подходов к профилактике и лечению.

Механизмы развития ГБ после ТМС также остаются неизученными. Возможно, определенную роль играет повторное сокращение мышц лица и скальпа, а также возбуждение волокон чувствительных нервов во время ТМС [7, 16, 17]. Еще одним фактором может быть длительное удержание головы в неподвижном состоянии, что также может приводить к напряжению мышц головы и шеи и развитию в последующем ГБ. Кроме того, нельзя исключить роль психоэмоционального стресса, особенно при проведении первых сессий стимуляции. Обсуждая возможные механизмы развития ТМС-индуцированной ГБ, следует отметить, что ТМС клинически значимо не влияет на показатели артериального давления [18, 19].

Наиболее типичными признаками ТМС-индуцированной ГБ являются: развитие в первые 30 мин после завершения стимуляции, диффузная локализация, давящий или сжимающий характер, отсутствие сопровождающих симптомов (таких как тошнота, рвота, фото- и фонофобия и др.), низкая и умеренная интенсивность, эффективность НПВС (см. клинические наблюдения 1–3). Таким образом, по своим характеристикам ТМС-индуцированная ГБ сходна с ГБ напряжения (ГБН) [11].

В то же время необходимо отметить, что для ТМС-индуцированной ГБ характерна клиническая гетерогенность. В ряде случаев она может иметь выраженную интенсивность (см. клиническое наблюдение 2) и признаки мигренозной ГБ (см. клиническое наблюдение 4). По нашим данным, после ТМС у пациентов с мигренью может регистрироваться как боль, сходная с ГБН (см. клиническое наблюдение 3), так и боль с некоторыми признаками мигренозной ГБ (односторонняя локализация, пульсирующий характер, тошнота, фотофобия, усиление при физической нагрузке; см. клиническое наблюдение 4). До настоящего времени остается не ясным, способна ли ТМС провоцировать развитие мигренозных приступов. Теоретически, во время ТМС в качестве возможных провоцирующих факторов мигренозного приступа могут выступать шум, напряжение мышц шеи, волнение и эмоциональный стресс, являющиеся хорошо известными триггерами мигрени [20]. В то же время следует отметить, что ТМС левой ДЛПФК и моторной коры используется для профилактики мигрени, при этом в опубликованных исследованиях не было описано случаев провокации мигренозных приступов [21, 22].

По своим характеристикам ГБ после ТМС заметно отличается от болевых ощущений во время стимуляции. Во время ТМС в большинстве случаев регистрируется локальная низкоинтенсивная или умеренно интенсивная боль в месте расположения катушки, совпадающая по времени с предъявляемыми стимулами [11]. Эта боль обычно субъективно расценивается как пульсирующая, дергающая или долбящая (см. клинические наблюдения 2 и 5). С нашей точки зрения, такие ощущения правильнее расценивать как боль в месте стимуляции, а не собственно ГБ. Для описания низкоинтенсивных ощущений (до 3 баллов по ЧШБ) некоторые авторы также предлагают использовать термин "дискомфорт в месте стимуляции" [15]. Механизм развития такой боли наиболее вероятно связан с возбуждением под действием магнитных стимулов нервных и мышечных волокон в непосредственной близости от катушки [6, 7]. Показано, что болевые ощущения являются наиболее выраженными при проведении первых сессий, а их выраженность можно уменьшить путем "титрования" (постепенного увеличения) интенсивности стимуляции [5].

В отдельных случаях болевые ощущения, возникшие во время стимуляции, могут сохраняться после ее окончания. В клиническом наблюдении 5 отмечалось развитие пульсирующей ГБ без сопровождающих симптомов в качестве непосредственного продолжения болевых ощущений во время стимуляции (пульсирующий характер, локализация в области расположения катушки).

С практической точки зрения необходимо иметь в виду, что возникновение ГБ после первых сессий не обязательно означает их появление при продолжении курса стимуляции (см. клинические наблюдения 3 и 4). В то же время возможна ситуация, при которой относительно стереотипная ГБ появ-

ляется после каждой сессии (см. клинические наблюдения 1 и 2). В таких случаях целесообразно обсуждение вопроса о прекращении ТМС с учетом баланса потенциальных риска и пользы и пожеланий пациента или здорового добровольца.

Накопление данных о ТМС-индуцированной ГБ имеет большое значение как для клинического, так и для исследовательского применения ТМС. Необходимо информировать пациента о возможности развития такого НЭ и обсуждать с ним план действий при возникновении ГБ. В частности, ранний прием НПВС может позволить быстро и эффективно купировать ГБ и, теоретически, повысить приверженность пациента к продолжению лечения. Следует также объяснить пациенту, в каких случаях ему целесообразно дополнительно проконсультироваться с врачом по поводу возникшей ГБ. Немаловажным является и сбор анамнеза относительно наличия у пациента предшествующей ГБ. Пациентов с мигренью надо предупредить, что типичная ТМС-индуцированная ГБ имеет заметные различия с мигренозной ГБ и для ее купирования целесообразно использовать НПВС, а не специфические противомигренозные препараты (в частности, триптаны). В исследовательской практике, с нашей точки зрения, также оправданно информирование здорового добровольца о возможности возникновения ГБ как НЭ ТМС и методах ее купирования.

В то же время не стоит переоценивать значимость данного НЭ, так как ГБ крайне редко имеет сильную интенсивность и лишь в единичных случаях служит причиной прекращения стимуляции [11]. Особенно важно это учитывать при проведении ТМС в терапевтических целях при наличии клинических показаний (например, при фармакорезистентной депрессии). В таких случаях необоснованно отказывать пациенту в проведении ТМС на основании наличия ГБ (в том числе частой) в анамнезе. Следует также отметить, что ГБ не рассматривается в качестве абсолютного или относительного противопоказания к проведению ТМС [6, 7]. Более того, до настоящего времени нет данных об увеличении частоты развития ТМС-индуцированной ГБ у пациентов с первичными формами ГБ в анамнезе. Оценка предшествующей ГБ может быть значимой лишь для корректной оценки ГБ, возникающей после проведения стимуляции, но не для решения вопроса о возможности проведения ТМС.

Заключение

Резюмируя, можно отметить, что с практической точки зрения важно иметь в виду следующие аспекты: 1) перед проведением ТМС необходим сбор анамнеза касательно предшествующей ГБ; 2) для выявления ГБ после стимуляции целесообразен активный расспрос пациента, крайне желательно применение стандартизированного опросника; 3) ТМС-индуцированная ГБ характеризуется клиническим полиморфизмом, но чаще всего сходна с ГБН; 4) в крайне редких случаях ТМС-индуцированная ГБ может быть интенсивной и/или возникать после каждой сессии и приводить к отказу от продолжения ТМС; 5) для купирова-

ния ТМС-индуцированной ГБ может быть эффективным использованием НПВС; б) у пациентов с мигренью после проведения ТМС возможно развитие ГБ, по своим характеристикам сходной как с мигренозным приступом, так и с ГБН.

Список литературы

- Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological and clinical applications. *Handbook of Clinical Neurology* 2019;163:73-92.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Scheckmann M, Szekeley D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology* 2020 Feb;131(2):474-528.
- Valero-Cabré A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017 Dec;83:381-404.
- Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Медынцева А.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в когнитивной нейронауке: методологические основы и безопасность. *Российский журнал когнитивной науки* 2020;7(3):25-44.
- Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Нервно-мышечные болезни* 2017;7(2):21-36.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 2009 Dec;120(12):2008-39.
- Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, Carpenter LL, Cincotta M, Chen R, Daskalakis JD, Di Lazzaro V, Fox MD, George MS, Gilbert D, Kimiskidis VK, Koch G, Ilmoniemi RJ, Lefaucheur JP, Leocani L, Lisanby SH, Miniussi C, Padberg F, Pascual-Leone A, Paulus W, Peterchev AV, Quartarone A, Rotenberg A, Rothwell J, Rossini PM, Santarnecchi E, Shafi MM, Siebner HR, Ugawa Y, Wassermann EM, Zangen A, Ziemann U, Hallett M; basis of this article began with a Consensus Statement from the IFCN Workshop on "Present, Future of TMS: Safety, Ethical Guidelines", Siena, October 17–20, 2018, updating through April 2020. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology* 2021 Jan;132(1):269-306.
- Chou YH, Ton That V, Chen AY, Sundman M, Huang YZ. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: a systematic literature search. *Clinical Neurophysiology* 2020 May;131(5):1019-20.
- Lerner AJ, Wassermann EM, Tamir DI. Seizures from transcranial magnetic stimulation 2012–2016: results of a survey of active laboratories and clinics. *Clinical Neurophysiology* 2019 Aug;130(8):1409-16.
- Stultz DJ, Osburn S, Burns T, Pawlowska-Wajswol S, Walton R. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety with respect to seizures: a literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020 Dec;16:2989-3000.
- Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Еядокимов К.М., Забирова А.Х., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2019;1:26-37.
- Zis P, Shafiq F, Hadjivassiliou M, Blackburn D, Venneri A, Iliodromiti S, Mitsikostas DD, Sarrigiannis PG. Safety, tolerability, and placebo phenomena during transcranial magnetic stimulation: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Neuromodulation* 2020 Apr;23(3):291-300.
- Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology* 2006 Feb;117(2):455-71.
- Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *Clinical Neurophysiology* 2011 Feb;122(1):67-74.
- Maizey L, Allen CP, Derwinis M, Verbruggen F, Varnava A, Kozlov M, Adams RC, Stokes M, Klemen J, Bungert A, Hounsell CA, Chambers CD. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2013 Mar;124(3):536-44.
- Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimulation* 2015 Jan-Feb;8(1):76-87.
- Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, Heart KL, Demitrack MA. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008 Feb;69(2):222-32.
- Foerster A, Schmitz JM, Nouri S, Claus D. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation: heart rate and blood pressure changes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1997 May;104(3):207-12.
- Gulli G, Tarperi C, Cevese A, Acier M, Bongiovanni G, Manganotti P. Effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on the autonomic regulation of cardiovascular function. *Experimental Brain Research* 2013 Apr;226(2):265-71.
- Marmura MJ. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. *Current Pain and Headache Reports* 2018 Oct;22(12):81.
- Mohamad Safai NI, Mohamad NA, Basri H, Inche Mat LN, Hoo FK, Abdul Rashid AM, Yusof Khan AHK, Loh WC, Baharin J, Fernandez A, Samsudin IN, Mohamed MH, Ching SM, Lee KW, Ramachandran V, Pozo-Rosich P, Wan Sulaiman WA. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex for migraine prevention: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2022 Apr 17;3331024221092423. doi: 10.1177/03331024221092423. Online ahead of print.
- Feng Y, Zhang B, Zhang J, Yin Y. Effects of non-invasive brain stimulation on headache intensity and frequency of headache attacks in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2019 Oct;59(9):1436-47.

TMS-induced Headache

I.S. Bakulin, A.G. Poydasheva, A.Kh. Zabirowa, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, and M.A. Piradov

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is widely used in the research and clinical practice, thus making the research of safety and tolerability of this method highly important. Headache is one of the most common TMS side effects that can develop both during the procedure and after the end of stimulation. TMS-induced headache is typically similar to the tension headache, although in some cases has some migrainous characteristics. High intensity or recurrence of headache after several TMS sessions are one of the reasons of withdrawal for patients and healthy individuals from further procedures. The article provides 5 clinical observations of TMS-induced headache illustrating its clinical features and heterogeneity. Potential mechanisms of TMS-induced headache development are discussed along with the practical aspects related to the development of this side effect.

Key words: transcranial magnetic stimulation, non-invasive neuromodulation, headache, safety, tolerability, side effects.

Для лечения болезни Паркинсона



ПК-Мерц®

ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО: АМАНТАДИНА СУЛЬФАТ

- **Улучшение симптомов болезни Паркинсона** (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия)
- **Профилактика и лечение леводопа-индуцированной дискинезии**
- **Активная защита от токсичности глутамата**
- **Для комбинированной и монотерапии**

ПК-Мерц. Регистрационное удостоверение ПН 015091/01 и ПН 015091/02.

Показания к применению: болезнь Паркинсона (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия). Экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков или другими препаратами. 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 инфузии 200 мг/500 мл. Таблетки 100 мг.

Производитель «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне*.

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

ООО «Мерц Фарма», 123112, Москва, Пресненская наб., 10, блок С, «Башня на набережной». Тел.: (495) 653 8 555.

Данная информация предназначена для специалистов здравоохранения, и перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению или руководством по его эксплуатации.



БРЕЙНМАКС®



- Усиление нейропротекции
- Улучшение памяти и внимания
- Повышение работоспособности
- Нормализация эмоционального состояния

1. Инструкция по медицинскому применению препарата БРЕЙНМАКС®

2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. РМЖ. 2022;4:51-54.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

 **ПРОМОМЕД**

ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28
www.promo-med.ru

Реклама.