

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместители главного редактора
к.м.н., доцент Н.Л. Зуикова
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editors-in-Chief
N.L. Zuikova, PhD
Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Б.А. Волель (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)
д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонаркин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
B.A. Volel, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелептической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра, Варшава, Польша
Д-р Дженс Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания
Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jerzy Majkowski, MD, PhD, President, Polish League Against Epilepsy; Head, Department of Epileptology, Epilepsy Diagnostic and Therapeutic Center, Warsaw, Poland
Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research
Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup Glostrup, Denmark
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;
e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.
ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г.,
перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Журнал издается
при научной поддержке
ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)»
Минздрава России, включен
в реферативную базу Scopus

Л Е К Ц И Я

Парфенов В.А.

Когнитивные нарушения после инсульта 4

О Б З О Р

Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Достижения нейрометаболической терапии 10

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Нечипоренко М.С., Баранова Н.С.

Клинический опыт лечения когнитивных нарушений при геморрагическом инсульте 18

Попова Т.Ф., Грибачева И.А., Марущак А.А.

Венозный церебральный инфаркт: клиническое наблюдение 21

Усольцева Н.И., Пряников И.В.

Постинсультные когнитивные нарушения: данные литературы и клинический случай 25

Краснов В.С.

Умеренные когнитивные нарушения при артериальной гипертензии 29

Хрулев А.Е., Шестакова Н.А., Клячева О.В., Колодкина А.О.

Патогенез и терапия диабетической, диализной и дефицитарной периферической полиневропатии 33

Крицкая С.И., Кипкаева О.В.

Диабетическая полиневропатия: эффективность длительного лечения (случай из практики) 37

Овсяк М.В.

Клинический опыт терапии когнитивных нарушений при сахарном диабете (случай из практики) 40

C O N T E N T S

LECTURE

Parfenov V.A.

Poststroke cognitive impairment	4
---------------------------------------	---

REVIEW

Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

Advances in neurometabolic therapy	10
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Nechiporenko M.S., Baranova N.S.

Clinical experience in the treatment of cognitive impairment in hemorrhagic stroke	18
--	----

Popova T.F., Gribacheva I.A., Marushchak A.A.

Cerebral venous infarction: a clinical case	21
---	----

Usoltseva N.I., Pryanikov I.V.

Poststroke cognitive impairment: literature data and a clinical case report	25
---	----

Krasnov V.S.

Moderate cognitive impairment in hypertension: a clinical case	29
--	----

Khrulev A.E., Shestakova N.A., Klyacheva O.V., Kolodkina A.O.

Diabetic, dialysis-, and deficiency-related peripheral polyneuropathy: pathogenesis and therapy	33
---	----

Kritskaya S.I., Kipkaeva O.V.

Diabetic polyneuropathy: efficiency of long-term treatment (a case report)	37
--	----

Ovsyuk M.V.

Clinical experience in the treatment of cognitive impairment in diabetes mellitus (a case report)	40
---	----

Парфенов В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Когнитивные нарушения после инсульта

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из ведущих причин инвалидности после перенесенного инсульта, они отмечаются более чем у половины больных и у каждого третьего-пятого достигают выраженной степени (деменции). У больных, перенесших инсульт, КН часто вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования КН основаны на профилактике инсульта, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций. Нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии является наиболее эффективным направлением предупреждения прогрессирования КН у больных, перенесших инсульт. Обсуждается применение Актовегина у больных с КН после перенесенного инсульта. Представлены результаты собственного 5-летнего наблюдения 350 больных, перенесших инсульт.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения; профилактика повторного инсульта; Актовегин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Poststroke cognitive impairment

Parfenov V.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Cognitive impairment (CI) is one of the leading causes of disability after stroke; CI is observed in more than half of patients and reaches a pronounced degree (of dementia) in every three to five patients. CI in poststroke patients is often caused not only by focal vascular lesions of the brain, but also by the presence of concomitant vascular and neurodegenerative diseases. The treatment and prevention of progressive CI are based on stroke prevention, non-drug and drug methods to improve cognitive functions. Blood pressure normalization during antihypertensive therapy is most effective in preventing the progression of CI in stroke patients. The use of Actovegin in patients with CI after stroke is discussed. The results of the author's own 5-year follow-up of 350 patients with stroke are presented.

Keywords: post-stroke cognitive impairment; prevention of recurrent stroke; Actovegin.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из ведущих причин инвалидности после перенесенного инсульта; ранняя диагностика, лечение и профилактика постинсультных КН (ПИКН) относятся к актуальнейшим проблемам современной неврологии [1, 2]. Наличие КН является одним из основных факторов риска летального исхода в течение 5 лет после ишемического инсульта [3].

Инсульт как фактор риска когнитивных нарушений

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, расценивается как основной фактор риска развития КН [4].

КН обнаруживаются более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, и у 6–32% пациентов ПИКН достигают степени деменции [4]. Частота ПИКН существенно

различается по данным разных исследований, что может быть связано как с разницей в возрасте и в сочетанных заболеваниях пациентов, включенных в исследования, так и с применением различных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [5]. В проведенном в 12 странах исследовании 30% больных имели менее 27 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), что расценено как наличие КН [6]. Проведенные в Швеции и Великобритании исследования показали, что ПИКН по данным КШОПС обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического обследования они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 мес с момента инсульта [7, 8]. Во Франции у пациентов, перенесших первый в жизни инсульт и не имевших признаков деменции до его развития, КН были выявлены в 47% случаев через 3 мес с момента инсульта [9]. В Финляндии спустя 3 мес после инсульта нарушение хотя бы одной когнитивной функции обнаружено у боль-

шинства (83%) пациентов, при этом у половины из них ПИКН носили полифункциональный характер [10].

Выделено несколько механизмов, по которым инсульт вызывает выраженные КН [11]:

1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина);

2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при рентгеновской КТ или МРТ;

3) сопутствующее инфаркту головного мозга поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия) различного генеза (сосудистого, токсического, дисметаболического);

4) декомпенсация (актуализация) существовавшей до развития инсульта нейродегенеративной патологии, преимущественно болезни Альцгеймера.

Ведущее значение в развитии ПИКН имеет не объем инфаркта или кровоизлияния, а поражение стратегических для когнитивных функций областей головного мозга. Развитие лакунарного инфаркта в области зрительного бугра ассоциируется со снижением когнитивных функций, оцениваемых по КШОПС, а лакунарного инфаркта в области скорлупы/бледного шара – со снижением памяти [12].

Вместе с тем даже лакунарный инфаркт, протекающий с классическим «чисто двигательным» или «чисто чувствительным» синдромом, ассоциируется с возрастанием риска развития КН [13]. Почти половина пациентов, перенесших лакунарный субкортикальный инфаркт, имели КН в период от 2 нед до 6 мес с момента заболевания [14].

Роль сочетанных заболеваний

Важно отметить, что КН у больного, перенесшего инсульт, могут быть вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных или других поражений, которые могут усилиться (декомпенсироваться) после развития инсульта [2, 4, 11]. У многих пациентов КН после инсульта вызваны сочетанием сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга, преимущественно болезни Альцгеймера, которая сама по себе повышает риск развития инсульта за счет церебральной амилоидной ангиопатии, характерной для этого заболевания [2, 4, 11]. Точный прижизненный нозологический диагноз у пациентов с синдромом деменции нередко вызывает значительные трудности. Так, по данным клинко-морфологических сопоставлений лакунарные инфаркты и лейкоареоз при аутопсии выявляются у 16–48% больных с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера», а у 77% больных с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» выявляются морфологические признаки болезни Альцгеймера (сенильные бляшки и нейрофибрилярные сплетения) [15].

Выраженные ПИКН (деменция) диагностируются у 10–30% пациентов через 3 мес после перенесенного инсульта, при этом 10% пациентов уже имели деменцию до инсульта, а у пациентов, перенесших повторный инсульт, деменция обнаруживается почти в 30% случаев [16]. В проспективном наблюдении пациентов, перенесших инсульт, че-

рез 4 года деменция имела место у 21,5%, причем более чем в трети случаев (37%) наблюдалась типичная клиническая картина болезни Альцгеймера [17].

Как показывают клинко-патологоанатомические сопоставления, у больных с выраженными после инсульта КН (деменцией) отмечается достоверное уменьшение размеров гиппокампа в сравнении с возрастной нормой [18]. Не ясно, связано ли это с перенесенным инсультом, хроническим цереброваскулярным заболеванием или сочетанной болезнью Альцгеймера.

Вероятность возникновения КН после инсульта повышается при увеличении возраста и других факторов риска КН: чем старше пациент, тем выше риск возникновения постинсультной деменции. После инсульта риск развития сосудистых и дегенеративных (альцгеймеровских) КН повышен у курильщиков и пациентов, имеющих артериальную гипертензию (АГ), гиперлипидемию, сахарный диабет, мерцательную аритмию [5, 19–21]. Повторный инсульт, наличие повреждения головного мозга в анамнезе повышают вероятность развития КН; развитие деменции после первого инсульта, в свою очередь, повышает риск повторного инсульта [22].

Результаты аутопсии головного мозга пациентов с постинсультной деменцией свидетельствуют о сочетании в половине случаев цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера [23].

Проявления и диагностика

После перенесенного инсульта возможно сочетание нескольких неврологических и нейропсихологических синдромов у одного больного; локализация и выраженность повреждения головного мозга играют ведущую роль в развитии этих синдромов [1, 2].

Сосудистые КН, связанные с инсультом, характеризуются острым началом. В дальнейшем возможны как их стабилизация, обратное развитие, так и прогрессирование, особенно при повторных инсультах. В клинической картине у таких пациентов характерно сочетание КН с «очаговой» неврологической симптоматикой, вызванной инсультом. «Локальные» КН зависят от локализации очагового сосудистого поражения головного мозга. КН, связанные с «диффузным» поражением головного мозга, проявляются брадифренией (замедленность темпа когнитивных процессов), трудностью концентрации внимания, отвлекаемостью, повышенной утомляемостью при умственной работе; трудностью переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертностью, персеверациями; недостаточностью когнитивного контроля, импульсивностью при принятии решения, снижением критики; нарушением памяти по типу недостаточности воспроизведения.

Диагноз сосудистой деменции согласно критериям Национального института неврологических заболеваний и инсульта и Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [24] основывается на наличии: 1) деменции; 2) клинических, анamnестических или нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания (перенесенных инсультов или субклинических эпизодов локальной церебральной ишемии); 3) временной и причинно-следственной связи

между сосудистым поражением головного мозга и КН. Характерны развитие деменции в первые 3 мес после инсульта, внезапное начало КН или ступенчатое прогрессирование когнитивного дефекта.

Диагностика легких или умеренных ПИКН основывается на: 1) жалобах пациента и/или близких ему людей на нарушения памяти и другие КН; 2) наличии легких или умеренных КН по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции; 5) наличии клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания; 6) отсутствии данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [4].

Возможные причины сосудистых КН представлены в таблице.

Лечение

Лечение пациентов с ПИКН направлено на профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии, улучшение когнитивных функций.

Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ, сахарного диабета, а в случае ишемического инсульта – на антитромботической терапии, приеме статинов [1, 2]. Регулярная физическая активность после перенесенного ин-

сульта снижает как риск повторного инсульта, так и вероятность развития и прогрессирования ПИКН [25].

Нормализация артериального давления (АД) – одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [26–28]. У больных, перенесших инсульт, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития ПИКН и тенденцией к уменьшению числа случаев деменции [26].

Для вторичной профилактики ишемического инсульта требуется проведение антитромботической терапии, в большинстве случаев – использование статинов и у части пациентов (при наличии значительного стеноза внутренней сонной артерии) – проведение каротидной эндартерэктомии [29, 30]. После перенесенных некардиоэмболических ишемических инсультов используют антитромбоцитарные средства: ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 75–325 мг в сутки, клопидогрел (плавикс) по 75 мг в сутки или комбинацию 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения (агрегнокс) 2 раза в сутки. После перенесенных кардиоэмболических инсультов в большинстве случаев применяют варфарин в суточной дозе от 2,5 до 10 мг под контролем международного нормализующего коэффициента или – при неклапанной фибрилляции предсердий – новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривараксабан).

При выраженных ПИКН (деменции) для улучшения когнитивных функций можно использовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы, уменьшающие холинергический дефицит, и/или блокатор глутаматных рецепторов акатинол

Патологическая основа сосудистого КН (по [13], с изменениями)

Сосудистое поражение головного мозга

1. Поражение крупных сосудов или атеротромботическое заболевание:
 - а) множественные инфаркты;
 - б) инфаркт в стратегической для когнитивных функций области головного мозга
2. Поражение мелких сосудов:
 - а) множественные лакунарные инфаркты в белом веществе и/или подкорковых ядрах;
 - б) ишемические изменения белого вещества головного мозга;
 - в) расширение периваскулярных пространств;
 - г) корковые микроинфаркты и микрокровоизлияния
3. Кровоизлияние:
 - а) внутримозговое кровоизлияние;
 - б) корковые и подкорковые микрокровоизлияния;
 - в) субарахноидальное кровоизлияние
4. Гипоперфузия:
 - а) гиппокампальный склероз;
 - б) ламинарный корковый склероз

Типы сосудистого поражения:

- 1) атеросклероз;
- 2) сердечные, атеросклеротические и системные эмболии;
- 3) артериолосклероз;
- 4) липогиалиноз;
- 5) амилоидная ангиопатия;
- 6) инфекционные и неинфекционные васкулиты;
- 7) венозные коллагенозы;
- 8) дуальная или паренхиматозная артериовенозная фистула;
- 9) наследственные ангиопатии – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальной аутосомно-рецессивной лейкоэнцефалопатией (CARASIL);
- 10) гигантоклеточный артериит;
- 11) мешотчатые аневризмы;
- 12) фибромаскулярная дисплазия, болезнь Мойя-Мойя;
- 13) системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации;
- 14) церебральный венозный тромбоз

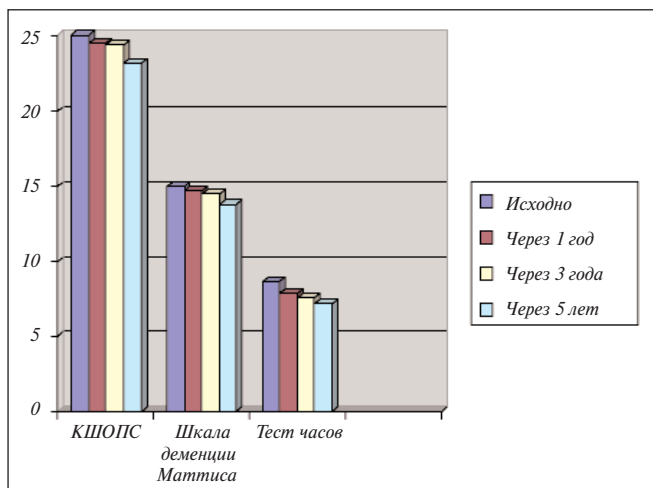


Рис. 1. Ухудшение показателей когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования (КШОПС, шкала деменции Маттиса и тест часов, баллы), в течение 5 лет наблюдения

мемантин [2, 4]. Для улучшения когнитивных функций пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность (когнитивное стимулирование), регулярная физическая активность [2, 4].

Результаты собственных исследований

Наблюдались 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст – $65 \pm 17,7$ года), перенесших инсульт (93% – ишемический, 7% – геморрагический) в сроки от 3 мес до 7 лет (в среднем – 4 года и 5 мес), с целью профилактики повторного инсульта и КН в поликлинике № 151 Москвы в период с 2005 по 2013 г. [31]. Пациенты исходно имели относительно небольшую степень неврологического дефицита (1–3 балла по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США) и степени инвалидности (60–100 баллов по индексу Бартел). Когнитивные функции оценивались по КШОПС, шкале деменции Маттиса, тесту рисования часов, запоминанию 12 слов. Повторные исследования через 1 год проведены у 337 пациентов, через 3 года – у 305 пациентов, через 5 лет – у 270 пациентов.

За период наблюдения развилось 89 повторных инсультов (75 ишемических, 5 геморрагических и 9 неустановленного характера), 45 (12,8%) больных умерли от повторного инсульта. Всего умерли 61 (17,4%) из 350 больных.

При первом обследовании у 59 (17%) больных не выявлено КН, у 218 (62%) – установлены умеренные КН, у 73 (21%) – выраженные КН, соответствующие деменции легкой или умеренной степени. В наблюдаемой нами группе пациентов, имеющих небольшую степень неврологического дефицита, наличие КН служило одной из основных причин инвалидности пациентов по индексу Бартел.

В течение 5 лет наблюдалось ухудшение когнитивных функций по различным тестам (рис. 1) и нарастание тяжести КН (рис. 2).

Снижение когнитивных функций было максимальным у больных, перенесших повторный инсульт, но оно имело место и у больных, которые не переносили повторного инсульта за весь период наблюдения. Полученные

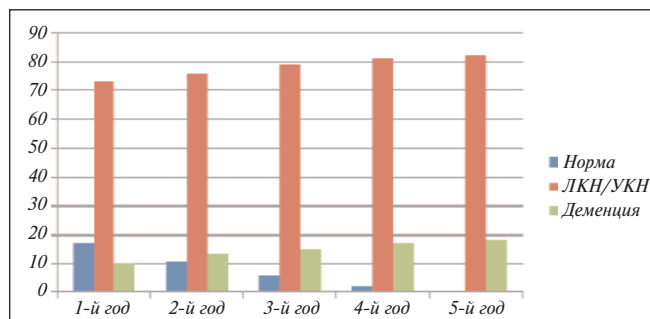


Рис. 2. Увеличение частоты умеренных и выраженных КН в течение 5 лет наблюдения. ЛКН/УКН – легкие/умеренные когнитивные нарушения

данные согласуются с рядом других исследований, в которых также отмечалось ухудшение когнитивных функций после перенесенного инсульта. Наблюдение пациентов, перенесших инсульт, в Новой Зеландии [32] через 2 года с момента инсульта показало снижение когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивных функций на 2,8 балла по сравнению с результатами в начале исследования, а через 4 года у 84% пациентов определялись КН.

В нашем исследовании в регрессионной модели Кокса в качестве показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие ПИКН после ишемического инсульта, были определены степень инвалидности по Бартел ($p=0,049$), достижение оптимальных цифр АД ($p=0,015$), наличие в анамнезе артериальной гипертензии ($p=0,002$), наличие и степень депрессии ($p=0,0001$).

Полученные данные показали, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития ПИКН, что согласуется с данными других авторов [26]. Достижение нормальных значений АД у пациентов с АГ, цереброваскулярным заболеванием рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования КН [27, 33]. В метаанализе, включившем 19 рандомизированных (18 515 пациентов) и 11 обычных исследований (831 674 пациента), отмечено, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии позволяет снизить частоту всех случаев деменции на 9% [34]. В наблюдаемой нами группе у многих пациентов можно было предположить наличие сочетанной болезни Альцгеймера, при которой также возможен небольшой эффект от нормализации АД; АГ в настоящее время рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к болезни Альцгеймера: около 8% случаев болезни Альцгеймера ассоциируются с АГ, возникшей в среднем возрасте [27].

Применение Актовегина, исследование ARTEMIDA

Среди лекарственных средств, применяемых при сосудистых КН (ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, мемантин, цитиколин и др.), определенный интерес представляет биологический препарат Актовегин, обладающий плейотропным действием, реализующимся за счет антигипоксанта, нейропротективного и ангиопротективного эффектов [35].

Влияние Актовегина на когнитивные функции изучалось в ряде исследований у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием (мультиинфарктной деменцией) и болезнью Альцгеймера [36, 37]. Результаты показали, что после лечения пациенты, получавшие Актовегин, достоверно превосходили пациентов, получавших плацебо (ПЛ), по степени улучшения когнитивных функций, поведенческих и эмоциональных показателей в повседневной жизни, а также по результатам общих клинических шкал.

Эффективность препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с ишемическим инсультом была изучена в крупном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ARTEMIDA, в которое было включено 503 пациента из 35 центров в Беларуси, Казахстане и России [38]. Пациенты, имевшие КН, на 5–7-й день от начала развития инсульта методом рандомизации получали Актовегин или ПЛ по 2000 мг внутривенно ежедневно (≤ 20 инфузий) с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1200 мг/сут (две таблетки по 200 мг 3 раза в день) в течение 6 мес. Затем лечение Актовегином и ПЛ прекращалось, и пациентов наблюдали в течение последующих 6 мес. Через 6 мес терапии препарат Актовегин убедительно доказал свое превосходство над ПЛ по первичной конечной точке: изменению по шкале ADAS-Cog+ относительно ПЛ. Стойкий терапевтический эффект сохранялся еще на протяжении 6 мес после завершения терапии. Кроме того, отмечалась также тенденция к уменьшению числа пациентов с диагнозом «деменция» через 6 и 12 мес в группе больных, принимавших Актовегин, по сравнению с группой ПЛ, в которой наличие клинически верифицированной деменции выявлялось на 30% чаще. Стоит также отметить, что Актовегин показал удовлетворительную безопасность — количество нежелательных явлений в исследовании было сопоставимо в обеих группах.

Таким образом, после перенесенного инсульта КН отмечаются более чем у половины больных и у каждого третьего-пятого достигают выраженной степени (деменции). КН часто вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования ПИКН основаны на профилактике инсульта, коррекции сосудистых факторов риска, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций.

Таким образом, после перенесенного инсульта КН отмечаются более чем у половины больных и у каждого третьего-пятого достигают выраженной степени (деменции). КН часто вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования ПИКН основаны на профилактике инсульта, коррекции сосудистых факторов риска, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 180 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 180 p. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p. (In Russ.)].
3. Gaynor E, Rohde D, Large M, et al. Cognitive Impairment, Vulnerability, and Mortality Post Ischemic Stroke: A Five-Year Follow-Up of the Action on Secondary Prevention Interventions and Rehabilitation in Stroke (ASPIRE-S) Cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Sep;27(9):2466-73. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.002
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42:2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
5. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014;2(8):80-96.
6. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke.* 2013;44:1790-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.680728
7. Gutierrez Perez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26:622-9. doi:10.1002/gps.2573
8. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke.* 2013;44:138-45. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670844
9. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis.* 2014;40:1029-38. doi: 10.3233/JAD-131580
10. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol.* 2015; 22(9):1288-94. doi: 10.1111/ene.12743
11. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al, eds. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. London; N.Y.: Martin Dunitz; 2004.
12. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:478-83. doi: 10.1136/jnnp.2008.160440
13. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206-18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034
14. Jacova C, Pearce LA, Costello R, et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol.* 2012;72:351-62. doi: 10.1002/ana.23733
15. Barker WW, Luis CA, Kashuba A. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(4):203-12. doi: 10.1097/00002093-200210000-00001
16. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8:1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
17. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M, et al. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology.* 2004 Jun 22;62(12):2193-7. doi: 10.1212/01.WNL.0000130501.79012.1A
18. Gemmell E, Tam E, Allan L, et al. Neuron volumes in hippocampal subfields in delayed poststroke and aging-related dementias. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73:305-11. doi: 10.1097/NEN.0000000000000054
19. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke.* 2012;7:61-73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x
20. Mohd Zulkifly MF, Ghazali SE, Che Din N, et al. The influence of demographic, clinical, psycholocial and functional determinants on post-stroke cognitive impairment at day care stroke center, Malaysia. *Malays J Med Sci.* 2016;23(2):53-64.
21. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(6):603-7. doi: 10.1111/ane.12637
22. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:722-6. doi: 10.1136/jnnp-2012-304084
23. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement.* 2007;3:40-53. doi: 10.1016/j.jalz.2006.09.002

24. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60. doi: 10.1212/WNL.43.2.250
25. Oberlin LE., Waiwood AM, Cumming TB, et al. Effects of physical activity on post-stroke cognitive function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3093-100. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017319
26. Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):168-74. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052
27. Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014;71:1211-3. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2014
28. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Blood pressure control to prevent decline in cognition after stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:311-6. doi: 10.2147/VHRM.S82839
29. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507. doi: 10.1159/000131083
30. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158
31. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные расстройства (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2018;10(1):37-42 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
32. Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S, et al. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment. Results from a 4-year follow-up of the ARCOS-IV study. *Neuroepidemiology*. 2017;49(3-4):129-34. doi: 10.1159/000484606
33. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*. 2014;275(3):229-50. doi: 10.1111/joim.12178
34. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
35. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012;322(1):222-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069
36. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Zeitschrift für Geriatrie*. 1992;5:46-55.
37. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz C. Confirmed Clinical Efficacy of Actoveginmin Elderly Patients with Organic Brain Syndrome. *Pharmacopsychiat*. 1995;28:125-33. doi: 10.1055/s-2007-979604
38. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn A. ARTEMIDA trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017;48:1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321

Захаров В.В., Вахнина Н.В.

*Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1*

Достижения нейрометаболической терапии

Актовегин — производное крови телят, которое содержит более 200 биологически активных соединений. В экспериментальных условиях показано, что Актовегин уменьшает нейротоксический эффект амилоида, нейтрализует активные формы кислорода, нормализует эндотелиальную функцию сосудов небольшого калибра. На модели нейробластомы показано, что препарат не стимулирует опухолевый рост. Клинический опыт использования Актовегина свидетельствует о его несомненной эффективности при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза и при хронической симметричной дистальной диабетической полиневропатии, а также в качестве дополнительной терапии деменции первично-дегенеративной и сосудистой природы. В настоящее время активно изучается клиническая эффективность Актовегина при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: *Актовегин; сосудистые когнитивные нарушения; полиневропатия.*

Контакты: *Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com*

Advances in neurometabolic therapy

Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build 1, Moscow 119021*

Actovegin is a calf blood extract that contains more than 200 biologically active compounds. Experiments have shown that Actovegin reduces the neurotoxic effect of amyloid, neutralizes reactive oxygen species, and normalizes the endothelial function of small vessels. The drug has not been shown to stimulate tumor growth in the neuroblastoma model. Clinical experience with Actovegin suggests that the drug has an undoubted efficacy in treating moderate vascular cognitive impairment and chronic distal symmetric diabetic polyneuropathy and that it is used as additional therapy for primary degenerative and vascular dementia. The clinical efficacy of Actovegin in chronic obliterating diseases of the lower-limb arteries is being actively studied now.

Keywords: *Actovegin; vascular cognitive impairment; polyneuropathy.*

Contact: *Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com*

Нейрометаболическая терапия имеет широкие показания при самых разнообразных заболеваниях нервной системы. Целью нейрометаболической терапии является, во-первых, создание метаболической защиты нейронов от ишемии, гипоксии и других повреждающих воздействий (нейропротекция). Во-вторых, на фоне оптимизации церебрального метаболизма происходит активация процессоров нейрональной пластичности и нейрорепарации (нейротрофический эффект). Именно эти процессы лежат в основе функционального восстановления после инсульта, черепно-мозговой травмы или иного острого локального или диффузного поражения головного мозга. Поэтому нейрометаболическая терапия способствует уменьшению степени и темпа повреждения нервной системы при различных патологических состояниях и мобилизует внутренние резервы головного мозга для преодоления последствий таких повреждений. Важным клиническим эффектом нейрометаболической терапии является улучшение когнитивных функций у пациен-

тов с различными сосудистыми и нейродегенеративными церебральными заболеваниями. В настоящее время в нашей стране нейрометаболическая терапия используется в качестве основного лечения когнитивных нарушений (КН) у пациентов с легкими и умеренными (недементными) расстройствами высших мозговых функций, в восстановительном периоде инсульта, черепно-мозговой травмы, иного острого локального или диффузного повреждения нервной системы.

Актовегин представляет собой классический нейрометаболический препарат, который хорошо зарекомендовал себя у российских неврологов и врачей других специальностей в результате 35-летнего успешного применения в клинической практике в нашей стране.

Состав Актовегина

Актовегин получают из крови телят методом ультрафильтрации. В процессе производства Актовегина из первоначального сырья удаляют все молекулы массой >5000 Да,

включая любые белки, эндотоксины и антигены. Состав Актовегина неоднократно уточнялся с помощью современных высокотехнологичных методик, таких как газовая и жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектроскопией. Установлено, что в состав лекарственного средства входит более 200 биологически активных соединений, в том числе незаменимые аминокислоты, биогенные амины, полиамины, сфинголипиды, эйкозаноиды, гексозы, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат, ацетилкарнитины, фосфолипиды и др. Перечисленные вещества оказывают многообразное положительное воздействие на нейрональные мембраны и внутриклеточный метаболизм, включая процессы синтеза белка и аденозинтрифосфата, а также на функцию эндотелия церебральных микрососудов. Важно подчеркнуть, что Актовегин полностью лишен белковых молекул, поэтому практически не вызывает аллергических реакций и абсолютно безопасен в отношении трансмиссивных белковых заболеваний. После завершения процесса ультрафильтрации отсутствие белка в полученном препарате обязательно верифицируется с помощью электрофореза в SDS-полиакриламидном геле. Все молекулы, содержащиеся в Актовегине, присутствуют в человеческом организме в норме и представляют собой естественные метаболиты, поэтому Актовегин оказывает плейотропное действие на нейрональный метаболизм, изменяя его исключительно в пределах физиологического гомеостаза [1–3].

Механизмы действия Актовегина

В многочисленных доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что благоприятное нейропротективное, нейротрофическое и когнитивное воздействие Актовегина связано со следующими механизмами:

- активация внутриклеточных окислительных процессов, что приводит к увеличению утилизации кислорода без роста потребности в нем, повышает синтез аденозинтрифосфата, что в конечном итоге повышает выживаемость клеток в условиях ишемии и гипоксии (антигипоксический эффект) [4–7];

- активация трансмембранного транспорта глюкозы внутрь нейронов и повышение утилизации глюкозы – инсулиноподобный эффект без воздействия на рецепторы к инсулину; предполагается, что в основе данного эффекта лежит усиление высвобождения инозитололигосахаридов из клеток гепатоцитов [8–14];

- уменьшение содержания активных форм кислорода, ингибирование процессов перекисного окисления липидов (антиоксидантный эффект) [15, 16];

- стимуляция иммунокомпетентных клеток, активация факторов, регулирующих процессы тканевого воспаления и апоптоза (NF-κB) [2];

- нормализация функции эндотелия микроциркуляторного русла, увеличение кровотока по капиллярам (антиишемический эффект) [17].

Нейропротективный и нейротрофический эффекты Актовегина были подробно изучены в работе М. Elmlinger и соавт. [16] на модели эмбриональных нейронов гиппокампа крыс. Нейроны были взяты у 18-дневных эмбрионов, культивированы стандартным образом и наблюдались в течение 10 дней на фоне применения различных доз Актовегина или без применения исследуемого препарата. После 10 дней инкубации число живых клеток оказалось достоверно боль-

шим (в 2,4 раза) на фоне использования Актовегина, чем в контрольной культуре нейронов. Этот эффект был дозозависимым и прослеживался начиная с дозы 10 мкг/мл. Одновременно отмечались увеличение плотности дендритной сети в обработанной лекарством культуре по сравнению с необработанной и достоверное превосходство обработанной культуры по числу активных синапсов (в 3,6 раза; $p < 0,001$). Не было получено, однако, существенного роста аксонов после применения Актовегина. Также было показано, что Актовегин дозозависимым образом защищает нейроны от повреждающего воздействия амилоидного белка и процессов перекисного окисления липидов. Как известно, отложение в паренхиме головного мозга патологического амилоидного белка рассматривается в настоящее время в качестве первого этапа патогенеза самого распространенного нейродегенеративного заболевания – болезни Альцгеймера. Церебральный амилоидный белок реализует свое нейротоксическое действие через активацию тканевого воспаления, перекисное окисление липидов, глутаматергическую эксайтотоксичность и другие механизмы. В цитируемой экспериментальной работе основной фрагмент амилоидного белка добавлялся к эмбриональным нейронам гиппокампа крыс, обработанным в разных концентрациях Актовегином или нативных. Было выявлено, что вызванная амилоидным белком Aβ25-35 индукция апоптоза в значительной степени нивелируется при использовании терапевтических доз Актовегина. В другой экспериментальной модели апоптоз индуцировали добавлением к клеточной культуре тетрабутилгидропероксида – вещества с мощным прооксидантным эффектом. Однако в культурах, обработанных терапевтическими дозами Актовегина, содержание активных форм кислорода было достоверно ($p < 0,001$) меньшим, чем в отсутствие лекарственного средства [15].

По экспериментальным данным, актовегин не только обладает нейропротективным эффектом, но и оказывает положительное влияние на эндотелий сосудистой стенки. В исследовании А.А. Федоровича и соавт. [17] 28 условно здоровым добровольцам внутривенно вводилось 1 или 2 г лекарственного вещества, после чего методом лазерной капилляроскопии оценивали изменения периферического кровотока. Было показано, что через 2–6 ч после введения Актовегина фиксируется значительное увеличение кровенаполнения в периферических метаартериолах и капиллярах, которое достоверно превосходит аналогичные изменения после введения физиологического раствора (рис. 1). Анализ колебаний перфузии крови по микроциркуляторному руслу свидетельствовал, что реактивная периферическая вазодилатация после введения Актовегина развивалась главным образом за счет изменения реактивности эндотелия микрососудов. Одновременно было зафиксировано некоторое положительное влияние на мышечную оболочку микрососудов. Полученные результаты позволяют считать Актовегин средством патогенетической терапии сосудистого поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД) и других заболеваниях, где эндотелиальная дисфункция играет важную роль [17].

О положительном когнитивном эффекте Актовегина сообщают S. Meilin и соавт. [18]. У экспериментальных животных вызывали транзиторную глобальную ишемию головного мозга, а затем оценивали их способность к пространственной ориентировке в заданиях с водным лабирин-

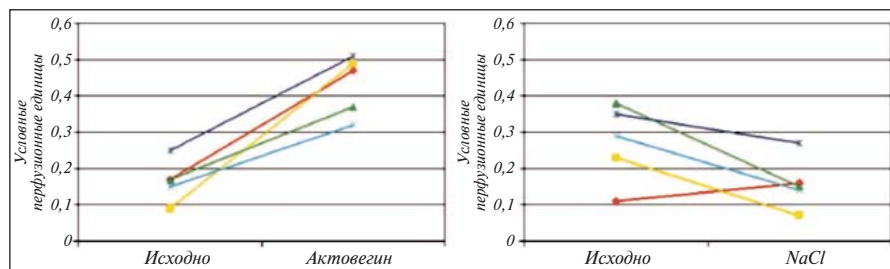


Рис. 1. Динамика максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма в процессе острого фармакологического теста у 5 испытуемых после введения Актовегина и физиологического раствора (NaCl) [17]

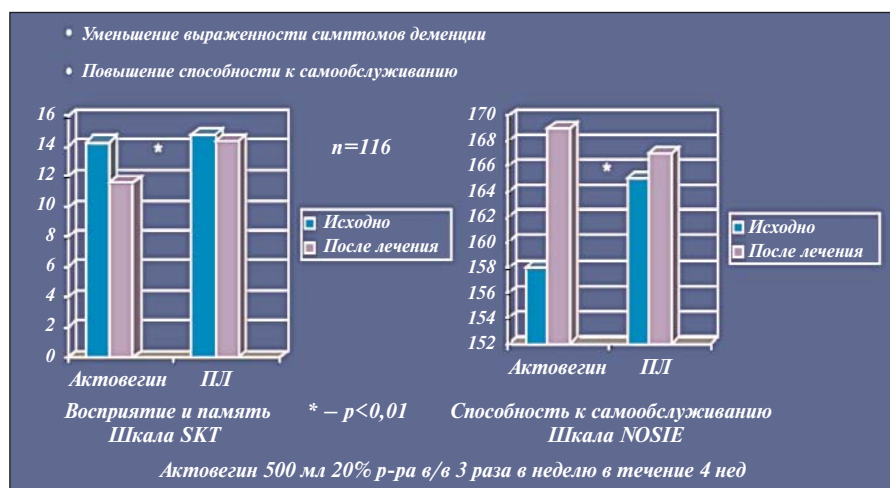


Рис. 2. Опыт применения Актовегина у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией [19]

том. Было показано, что лечение Актовегином способствует более быстрому нахождению экспериментальным животным выхода из лабиринта. При патоморфологическом исследовании авторы обнаружили достоверно большую выживаемость нейронов гиппокампов обоих полушарий на фоне лечения Актовегином по сравнению с контрольной группой животных. Увеличение выживаемости нейронов на фоне Актовегина было продемонстрировано и во многих других экспериментальных моделях церебральной ишемии.

Помимо нейротропных эффектов Актовегина, многочисленные исследования свидетельствуют о способности данного препарата ускорять заживление ран и уменьшать выраженность радиационного повреждения периферических тканей. Есть отдельные сообщения о снижении на фоне применения Актовегина риска тромбозов, благоприятном влиянии препарата на сердечный выброс и функцию кардиомиоцитов [1, 2].

Клинические исследования Актовегина

Актовегин имеет достоверную доказательную базу клинической эффективности при деменциях различной этиологии, синдроме умеренных когнитивных нарушений (УКН) и диабетической полиневропатии.

В работе W.M. Herrman и соавт. [19] Актовегин применяли в смешанной группе пациентов с деменцией, в которую вошли как лица, страдающие болезнью Альцгеймера, так и пациенты с выраженными стадиями сосудистого поражения головного мозга (рис. 2). Многомодальный

плейотропный эффект изучаемого препарата делает возможным и обоснованным подобный дизайн исследования, так как Актовегин воздействует на патогенетические механизмы, общие для обеих распространенных форм деменции. Исследование было выполнено по двойному слепому рандомизированному проспективному методу. Пациенты (n=120) получали Актовегин в дозе 2000 мг в виде внутривенных капельных вливаний трижды в неделю в течение 4 нед или аналогичное по внешнему виду плацебо (ПЛ). Для оценки эффективности использовались как нейропсихологические методики (принятый в Германии так называемый «короткий синдромный тест»), так и психометрические шкалы для оценки эмоционально-поведенческой сферы и опросники, которые позволяют оценить степень самостоятельности пациентов, а следовательно, клиническую значимость полученных результатов. В итоге было выявлено, что пациенты, получавшие Актовегин, после лечения достоверно превосходили больных из группы ПЛ как по когнитивным, так и по поведенческим показателям и параметрам самостоятельности в повседневной жизни. Различия достигли статистической значимости как при анализе общей популяции, так и в группах первично-дегенеративной и сосудистой деменции отдельно.

В сходном по дизайну исследовании S. Kanowsky и соавт. [20] 60 пациентов с синдромом деменции различной этиологии получали внутривенные вливания 20% раствора Актовегина в дозе 250 мл ежедневно в течение 4 нед или ПЛ. К окончанию терапии пациенты, получавшие действующий препарат, достоверно превосходили группу ПЛ как по нейропсихологическим тестам, так и по эмоционально-поведенческим показателям и общим клиническим шкалам.

После внедрения в клиническую практику ацетилхолинэргических препаратов и мемантина актовегин используется как дополнительное лечение первично-дегенеративной или сосудистой деменции. Обычно он назначается пациентам, уже стабилизированным благодаря применению так называемой базисной терапии для усиления эффективности антидементных препаратов. Он может использоваться также в качестве альтернативной терапии при наличии противопоказаний к приему ингибиторов ацетилхолинэстеразы или мемантина.

Однако с учетом нейропротективного эффекта Актовегина наибольший интерес врачей и исследователей вызывает использование данного препарата до развития выраженных КН. Следует отметить, что международным научным сообществом до сих пор не разработан общепринятый протокол ведения пациентов с легкими или умеренными КН, поэтому изучение нейропротективных препаратов на этой стадии особенно актуально.

Наиболее крупное рандомизированное контролируемое исследование эффективности Актовегина при синдроме УКН – ARTEMIDA [21]. В этом исследовании участвовали пациенты с постинсультным вариантом сосудистых КН легкой и умеренной выраженности. У пациентов в остром периоде нетяжелого ишемического инсульта при условии ясного сознания проводилось нейропсихологическое исследование. Если у пациента выявлялись легкие или умеренные КН, он был рандомизирован. Часть пациентов получали исследуемый препарат вначале в виде внутривенных вливаний (2000 мг ежедневно во время нахождения в стационаре, но не более 21 вливания), а затем перорально по 400 мг 3 раза в день в течение 6 мес. Остальные пациенты получали аналогичное по внешнему виду ПЛ. Всего в исследовании приняли участие более 500 пациентов с синдромом сосудистых УКН. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на 21-й день, через 3, 6 и 12 мес лечения. Превосходство Актовегина над ПЛ было зафиксировано уже через 3 мес терапии и сохранялось в течение всего срока наблюдения (1 год; рис. 3). Представляет интерес тот

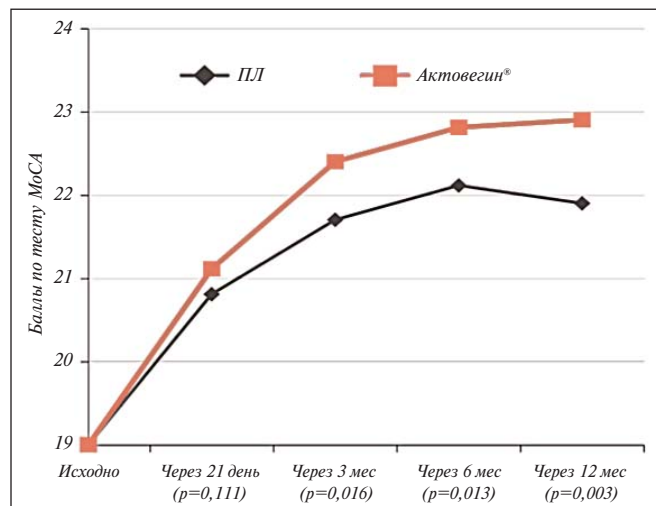


Рис. 3. Динамика результата МоСА-теста на фоне терапии Актовегином у пациентов с синдромом УКН сосудистой природы [21]

факт, что последние 6 мес наблюдения пациенты не получали терапию исследуемым препаратом. Тем не менее величина терапевтического эффекта продолжала возрастать. Вероятно, в основе отсроченного эффекта препарата лежит его влияние на ключевые нейротрофические факторы и их отсроченное активирующее воздействие на церебральные репаративные процессы. Важно подчеркнуть, что Актовегин является единственным на сегодняшний день препаратом с доказанной в рандомизированном исследовании эффективностью при сосудистых УКН.

Интерес к применению Актовегина при КН, не достигающих выраженности деменции, присутствует и у европейских коллег. В одной работе [22] применяли Актовегин в двойном слепом исследовании у пациентов с синдромом хронической ишемии головного мозга. Пациенты были рандомизированы на три группы по 40 человек: 1-я группа получала Актовегин по 400 мг 3 раза в день, 2-я группа – Актовегин по 600 мг 3 раза в день и 3-я группа – ПЛ. Длительность лечения составила 3 мес. Эффективность терапии

оценивали с помощью большого числа нейропсихологических методик, включая тесты на память, внимание, решение задач, темп познавательной деятельности и т. д. В результате было показано, что к окончанию срока терапии пациенты, получавшие Актовегин, имеют достоверное преимущество над ПЛ по большинству использованных в работе методик. При этом величина эффекта существенно нарастала к третьему визиту (через 3 мес лечения) по сравнению с предыдущим лечением. Это говорит о целесообразности более продолжительных курсов лекарственной терапии. В то же время не получено различий между сравниваемыми режимами дозирования Актовегина: увеличение дозы до 600 мг 3 раза в день не давало никаких дополнительных преимуществ по сравнению с дозой 400 мг 3 раза в день.

W.D. Oswald и соавт. [23] изучали влияние Актовегина на темп познавательного процесса. Это очень важный показатель, который отражает функционирование неспецифических срединных стволово-подкорковых структур головного мозга и коррелирует с другими показателями внимания. Следует отметить, что снижение темпа познавательного процесса (брадифрения) является основным и самым ранним признаком подкоркового типа КН, к которому относятся, в том числе, сосудистые КН. Пациенты с формальным диагнозом «психоорганический синдром» (n=128) были рандомизированы на две группы и получали лечение в течение 3 мес. Пациенты терапевтической группы получали Актовегин перорально в стандартной дозировке (400 мг 3 раза в день). В результате заранее определенная первичная конечная точка была достигнута: авторы показали, что лечение Актовегином способствует достоверному регрессу брадифрении.

В нескольких ранних зарубежных работах [24–26] отмечено свойство Актовегина позитивно влиять на электрофизиологические показатели пожилых людей с признаками возрастного когнитивного снижения. Наблюдался регресс относительной мощности медленноволновой биоэлектрической активности головного мозга и уменьшение латентного периода когнитивного вызванного потенциала P300. Это соответствует общепринятому представлению о желательном профиле действия ноотропных препаратов и соотносится с приведенными выше клиническими данными.

В основе положительного когнитивного эффекта Актовегина, вероятно, лежит его влияние на эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование капиллярного русла, о чем уже говорилось ранее. В работе А.А. Федоровича и Г.Н. Соболевой [27] метод лазерной капилляроскопии ногтевого ложа проводился пациентам с АГ до и после курсового лечения Актовегином. Пациенты с АГ (n=40) были разделены на две группы: в обеих группах уже на момент включения в исследование был достигнут адекватный контроль основного заболевания. Однако увеличение кровотока по микроциркуляторному руслу наблюдалось только у тех пациентов, которым было проведено курсовое лечение Актовегином. Улучшение микроциркуляции сопровождалось достоверной положительной динамикой в когнитивной сфере, в первую очередь по результатам тестов на внимание и темп познавательной деятельности. Таким образом, только антигипертензивной терапии, вероятно, недостаточно для нивелирования эндотелиальной дисфункции. Чтобы получить более полный клинический эффект, необходимо сочетать антигипертензивную терапию с патогенетическим нейро-

метаболическим лечением, и в качестве препарата выбора можно рекомендовать Актювегин.

Об улучшении когнитивных функций на фоне АГ сообщают также некоторые другие авторы [28, 29]. Мы наблюдали достоверное улучшение когнитивных функций у пациентов с недементными КН на фоне СД, причем это улучшение было достоверным и клинически значимым как в группе относительно «чистой» диабетической энцефалопатии, где все остальные факторы риска церебральной патологии были минимизированы, так и при сочетании СД с АГ, атеросклерозом и другими сосудистыми факторами риска [30].

Механизм действия Актювегина позволяет использовать данный препарат не только при церебральной патологии, но и при заболеваниях периферической нервной системы. По сегодняшний день серьезной неврологической и эндокринологической проблемой остается хроническая дистальная симметричная диабетическая полиневропатия. Следует сказать, что современные международные рекомендации ограничиваются лишь достижением метаболического контроля и симптоматическим лечением болевого синдрома, если последний имеет место. Однако клиническая практика свидетельствует, что достижение адекватного метаболического контроля является обязательным, но недостаточным. Как и при АГ, контроль основного заболевания сам по себе не приводит к обратному развитию имеющихся неврологических осложнений. Необходимо также проведение патогенетической терапии.

Многие экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что хроническая симметричная дистальная полиневропатия развивается по патогенетическим механизмам, сходным с теми, которые вызывают поражение головного мозга при микроангиопатии. Установлено, что ключевую роль в развитии данного неврологического механизма играют свободнорадикальное повреждение эндотелия сосу-

Наиболее масштабное изучение эффективности нейрометаболической терапии при диабетической полиневропатии проведено в исследовании D. Zigler и соавт. [31]. В нем участвовало 567 пациентов с СД 2-го типа и хронической дистальной симметричной полиневропатией. Пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа получала Актювегин в дозе 2000 мг в виде ежедневных внутривенных вливаний, общим числом 20. В дальнейшем эти пациенты получали исследуемый препарат перорально по 400 мг 3 раза в день в течение 6 мес. Вторая группа пациентов получала аналогичное по внешнему виду и форме введения ПЛ. Эффективность терапии оценивали по общепринятым для оценки тяжести полиневропатии методикам: общей шкале субъективных симптомов (англ. Total Symptom Score), объективной шкале Neuropathy impairment score low limbs (NIS-LL) и изменению порога вибрационной чувствительности. Также оценивали качество жизни пациента. В результате исследования группа Актювегина достоверно превосходила ПЛ по шкале субъективных симптомов. Регрессировали «стреляющие», жгучие боли и парестезии, уменьшилось ощущение онемения. Объективно отмечалось достоверное понижение порога вибрационной чувствительности. Не было достигнуто статистической значимости различий по общему показателю шкалы NIS-LL, но по отдельным, очень важным для пациента показателям (например, сенсорные расстройства) пациенты группы Актювегина также достоверно превосходили получивших ПЛ. В итоге наблюдалось достоверное преимущество группы Актювегина по показателю качества жизни. Таким образом, Актювегин в настоящее время может с полным основанием расцениваться как эффективный препарат для патогенетического лечения самого частого неврологического осложнения СД – хронической симметричной дистальной полиневропатии (см. таблицу).

Изменение ключевых клинических характеристик на фоне использования Актювегина у пациентов с диабетической полиневропатией [31]

Показатель	Актювегин (n=276)	ПЛ (n=280)	Разница (95% доверительный интервал)	p
Оценка по шкале TSS	-5,5±2,6	-4,7±2,9	-0,86 (от -1,22 до -0,50)	<0,0001
«Стреляющая» боль	-1,2±1,2	-1,0±1,2	-0,20 (от -0,32 до -0,08)	0,0015
Жгучая боль	-1,5±1,1	-1,3±1,2	-0,26 (от -0,38 до -0,14)	<0,0001
Парестезия	-1,3±1,1	-1,2±1,1	-0,21 (от -0,33 до -0,09)	0,0007
Онемение	-1,4±1,1	-1,2±1,1	-0,24 (от -0,38 до -0,10)	0,0010
Порог вибрационной чувствительности	-3,6±4,5	-2,9±4,7	-5 (от -9 до -1)	0,017
Сенсорная функция по шкале NIS-LL	-2,1±2,1	1,7±2,1	-0,38 (от -0,64 до -0,12)	0,0045
Психическое здоровье по опроснику SF-36	5,5±10,6	3,8±10,1	1,53 (0,17–2,88)	0,027

дов микроциркуляторного русла, эндотелиальная дисфункция с формированием патологического шунтирования крови в обход капилляров и хроническая ишемия. Поэтому предпринимаются попытки использования препаратов с антиоксидантным и эндотелий-протективным эффектом при диабетической полиневропатии.

Эффективность Актювегина при диабетической полиневропатии была показана и в ряде других, менее масштабных, исследований. При этом в работе Ф.Э. Морговой и соавт. [31] клиническое улучшение сопровождалось снижением содержания в крови малонового диальдегида, который является одним из основных показателей актив-

ности оксидантного стресса. Поэтому можно сделать вывод, что в основе положительного эффекта Актовегина при диабетической полиневропатии лежит, в том числе, его благоприятное влияние на процессы перекисного окисления липидов [32].

При экстраневральной патологии имеется положительный опыт использования Актовегина при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) и осложненных формах хронической венозной недостаточности (ХВН). В ряде отечественных и зарубежных рандомизированных плацебоконтролируемых либо с активным контролем исследований с небольшой выборкой было показано, что препарат увеличивал дистанцию безболевого ходьбы у пациентов с ХОЗАНК стадии ПВ, а также сокращал сроки лечения венозных трофических язв на всех стадиях течения раневого процесса, способствовал более быстрому купированию отеочно-болевого синдрома [33–38]. В настоящее время проходит крупное международное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в которое планируется включить 366 пациентов с ХОЗАНК ПВ стадии из России и ряда стран СНГ [39].

Интересны также аспекты применения Актовегина в спортивной медицине. В последние годы в неспециализированной прессе были опубликованы противоречивые дискуссии сторонников и противников применения препарата в спорте высоких достижений. Как известно, актовегин увеличивает поступление кислорода и глюкозы, усиливает клеточный метаболизм, а в недавнем исследовании *in vitro* было продемонстрировано увеличение окислительного фосфорилирования в митохондриях мышечных волокон с нарушенной проницаемостью базальной мембраны у человека (полученных у нетренированных лиц с избыточной массой тела) при острой экспозиции препарата [40]. Эти данные стали основой для множества спекуляций, базирующихся на несистематических наблюдениях, что Актовегин может улучшать физические характеристики спортсменов, а также, вероятно, содержит компоненты, обладающие анаболическим действием [41]. Однако при тестировании препарата Актовегин в антидопинговых лабораториях гормонов роста или запрещенных гормонов при ультрафильтрации молекул с массой до 6000 Да обнаружено не было. На сегодняшний день, в соответствии со «Списком запрещенных препаратов и методов» WADA, Международного олимпийского комитета, Национального олимпийского комитета Германии и многих других национальных антидопинговых агентств, Актовегин не запрещен для потребления спортсменами в период соревнований или вне его [42]. Результаты последнего аналитического исследования F.X. Reichel и соавт. [43] продемонстрировали, что Актовегин содержит крайне низкие концентрации половых анаболических гормонов (тестостерона и кортизола); вместе с тем содержание ряда ингредиентов было значительно выше, чем в человеческой сыворотке. Помимо этого было обнаружено значительное увеличение миозина в мышечных клетках C2C12, а также увеличение площади мышечных трубочек после добавления Актовегина по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что ряд компонентов препарата могут играть важную роль в регуляции пролиферации мышечных клеток и способствовать улучшению регенерации скелетных мышц. Полученные данные могут объяснять положительное влияние препарата на заживление повреждений мышц, что было показано в предшествующих исследованиях [44].

Безопасность Актовегина

Важными особенностями Актовегина являются безопасность его применения и хорошая переносимость, в том числе у пожилых и старых людей с различными сопутствующими заболеваниями. Препарат по сути не имеет какого-либо ожидаемого спектра нежелательных явлений. Побочные эффекты в основном сводятся к аллергическим реакциям, которые возникают редко.

Касаясь вопроса риска развития трансмиссивных заболеваний при использовании Актовегина, необходимо снова подчеркнуть, что специфика производственного процесса исключает возможность попадания прионных частиц в конечную субстанцию [45]. Более того, поставщики телачьей крови проходят процедуру аудита, проводимого компанией на регулярной основе, а ветеринарные сертификаты подтверждают пригодность всех телят для употребления в пищу человеком. Биологическая безопасность используемого сырья в отношении прионных заболеваний была подтверждена сертификатом соответствия Европейского директората по качеству лекарственных средств, при этом установлено, что производство Актовегина удовлетворяет всем требованиям по предотвращению губчатой энцефалопатии, предусмотренным документом Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

Использование препаратов с нейротрофическим эффектом иногда вызывает беспокойство практикующих врачей в связи с теоретическим риском стимуляции опухолевого роста. Однако в отношении Актовегина имеются доказательства отсутствия подобного риска. Так, в эксперименте М.Г. Винокурова и соавт. [46] было показано, что в условиях *in vitro* Актовегин не увеличивает количество опухолевых нейробластомных клеток линии SK-N-S при культивировании в течение 72 ч по сравнению с контролем; более того, препарат в высоких концентрациях снижает их количество, вызывая клеточную гибель.

В заключение следует сказать, что использование нейрометаболических препаратов началось много лет назад эмпирически и долгое время основывалось в большей степени на собственном клиническом опыте, а не на данных исследований. Однако в настоящее время требования доказательной медицины заставляют проводить новые экспериментальные и клинические исследования давно известных лекарственных препаратов. Эти исследования позволяют уже с точки зрения современных научных знаний понять механизмы действия, доказать известную из опыта клиническую эффективность, уточнить место нейрометаболических препаратов в терапии неврологических расстройств, а иногда — развеять необоснованные страхи относительно их безопасности и переносимости.

1. Buchmayer F, Pleiner J, Elminger MW, et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(3-4):80-8. doi: 10.1007/s10354-011-0865-y
2. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci.* 2012;322(1):222-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069
3. Herrschaft H, Kunze U, Gleim F. The action of Actovegin on cerebral blood flow and cerebral metabolism in man. *Med Welt.* 1977;28:339-45.
4. Jager KH, Leybold K, Mittenzwei H, et al. The promotional of cell respiration by a blood extract. *Arzneimittel-Forschung / Drug Res.* 1965;15:750-4.
5. De Groot, Brecht M, Machicao F. Evidence for a factor protective against hypoxic liver parenchymal cell injury in a protein-free blood extract. *Res Comm Chem Path Pharm.* 1990;68:125-8.
6. Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats. *Arzneim-Forsch.* 1965;15(756):757.
7. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. *J Cell Physiol.* 1991;146(1):148-55. doi: 10.1002/jcp.1041460119
8. Bachmann W, Forster H, Mehnert H. Experimental studies in animals on the effect of a protein-free blood extract on the metabolism of glucose. *Arzneimittel-Forschung / Drug Res.* 1968;18:1023-7.
9. Parade D, Biro G, Ketti H, et al. Studies on the insulin-like action of a low molecular-weight blood extract on the glucose metabolism of isolated isolated tissue of the rat in vitro. *Arzneimittel-Forschung / Drug Res.* 1968;18:1019-21.
10. Mohnike G, Lippmann HG, Dieckmann I, et al. Zur Wirkung eines Extraktes aus Kalberblut im Stoffwechsel der Glucose. *Arzneimittel-Forschung / Drug Res.* 1968;18:1021.
11. Machicao F, Mühlbacher Ch, Haring HU. Inositol phospho-ooligosaccharides from a dialysate [Actovegin] obtained from blood mimic the effect on lipogenesis glucose transport and lipolysis in rat adipocytes. *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel.* 1989;10(2):111.
12. Machicao F, Sixt B, Seffer E, et al. Adipocytes release inositol phosphate oligosaccharides with insulin like activity similarly as found in hemodialysate. In: IV International Symposium on Insulin Receptor and Insulin Action, Verona, Italy; 1990. P. 124.
13. Machicao F, Mushack J, Seffer E, et al. Mannose, glucosamine and inositol monophosphate inhibit the effects of insulin on lipogenesis. Further evidence for a role for inositol phosphate-oligosaccharides in insulin action. *Biochem J.* 1990;266:909-16.
14. Jaacob S, Dietze GJ, Machicao F, et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate. *Arzneimittelforschung.* 1996;(3):269-72.
15. Dieckmann A, Kriebel M, Andriambelosen E, et al. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;120(3):132-8.
16. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):266-74. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7
17. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res.* 2012;84:86-93. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011
18. Meilin S, Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med.* 2014;18(8):1623-30. doi: 10.1111/jcmm.12297
19. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Zeitschrift für Geriatrie.* 1992;5:46-55.
20. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed Clinical Efficacy of Actoveginmin Elderly Patients with Organic Brain Syndrome. *Pharmacopsychiat.* 1995;28:125-33. doi: 10.1055/s-2007-979604
21. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke.* 2017;48:1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
22. Яннсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин форте. *Русский медицинский журнал.* 2002;10(12):1-4 [Yannsen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency using actotegin forte pills. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2002;10(12):1-4 (In Russ.)].
23. Oswald WD, Steiger W, Oswald B, Kuntz G. Die Verbesserung flüider kognitiver leistungsn als indikator fuer die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin). *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie.* 1991;4:209-20.
24. Saletu B, Gruenberg J, Linzmayer L, et al. EEG Brain Mapping and Psychometry in Age-Associated Memory Impairment after Acute and 2-Week Infusions with the Gemoderivative Actovegin: Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Neuropsychobiology.* 1990;91(24):135-48. doi: 10.1159/000119476
25. Saletu B, Grünberger I, Linzmayer L, Stahr H. Zur Funktionsverbesserung des alternierenden Gehirns: Plazebokontrollierte Pharmalto-EEG und psychometrische Studien mit einem stoffwechselaktiven Hamoderivat (Actovegin). *Gerontol.* 1984;17:271-9.
26. Semiitsch HV, Anderer P, Saletu B, Hochmayer I. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment. *Neuropsychobiology.* 1990-1991;24:49-56. doi: 10.1159/000119042
27. Федорович АА, Соболева ГН. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;23:42-51 [Fedorovich AA, Soboleva GN. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2015;23:42-51 (In Russ.)].
28. Михайлова НМ, Селезнева НД, Калын ЯБ и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;7(2):68-75 [Mikhailova NM, Selezneva ND, Kalyn YaB, et al. Efficacy of treatment with aktovegin elderly patients with mild cognitive decline syndrome of vascular genesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;7(2):68-75 (In Russ.)].
29. Остроумова ОД. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью. *Медицинский алфавит.* 2012;(4):4-8 [Ostroumova OD. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with essential hypertension. *Meditsinskii Alfavit.* 2012;(4):4-8 (In Russ.)].
30. Захаров ВВ, Сосина ВБ. Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Лечащий врач.* 2010;(3):87-91 [Zakharov VV, Sosina VB. Possibilities of anti-hypoxic drugs in the treatment of moderate cognitive impairment in patients with diabetes mellitus. *Lechashchii Vrach.* 2010;(3):87-91 (In Russ.)].
31. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1479-84. doi: 10.2337/dc09-0545
32. Моргоева ФЭ, Аметов АС, Строчков ИА. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. *Русский медицинский журнал.* 2005;(6):302-6 [Morgoeva FE, Ametov AS, Strovkov IA. Diabetic encephalopathy and polyneuropathy: Actovegin's therapeutic potential. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2005;(6):302-6 (In Russ.)].

33. Horsch S, Claeys L, Diehm C, et al. [Assessment of the clinical effectiveness of actihaemyl in Fontaine stage Ib intermittent claudication]. *Vasa Suppl.* 1992;37:64-5.
34. Angelkort B, Ruhlmann KU, de la Haye R, et al. Influence of deproteinized hemodialysate on rest pain and walking distance in the presence of peripheral chronic arterial occlusive disease. *Angiology.* 1992;43:47-58. doi: 10.1177/000331979204300106
35. Учкин ИГ, Зудин АМ, Багдасарян АГ, Федорович АА. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2014;20(2):27-36 [Uchkin IG, Zudin AM, Bagdasaryan AG, Fedorovich AA. The effect of pharmacotherapy of chronic obliterating diseases of lower limb arteries on the state of the microvasculature. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya.* 2014; 20(2):27-36 (In Russ.)].
36. Stein R, Seuser J. Local use of Actovegin ampoule solution in crural ulcer. *Med Welt.* 1986;37:173-6.
37. Учкин ИГ, Мосесов АГ, Цырульников АА. Актовегин как компонент комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Русский медицинский журнал.* 2007; 12(15):981-5 [Uchkin IG, Mosesov AG, Tsyurul'nikov AA. Actovegin as a component of the complex therapy of complicated forms of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2007; 12(15):981-5 (In Russ.)].
38. Хисматов РР, Трухова ВВ, Макарова НН, Гусева СЛ. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. *Русский медицинский журнал.* 2008;30(16):2022-4 [Khismatov RR, Trukhova VV, Makarova NN, Guseva SL. Actovegin in the treatment of trophic ulcers of the lower extremities of venous etiology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2008;30(16):2022-4 (In Russ.)].
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03469349?term=Actovegin&rank=1>
40. Sondergard SD, Dela F, Helge JW, Larsen S. Actovegin, a nonprohibited drug increases oxidative capacity in human skeletal muscle. *Eur J Sport Sci.* 2016;16:801-7. doi: 10.1080/17461391.2015.1130750
41. Lee P, Rattenberry A, Connelly S, Nokes L. Our experience on Actovegin, is it cutting edge? *Int J Sports Med.* 2011;32:237-41. doi: 10.1055/s-0030-1269862
42. WADA, Список запрещенных препаратов (2017 г.). Доступно по ссылке: <https://www.wadaama.org/en/media/news/2016-09/wadapublishes-2017-prohibited-list> [WADA, List of prohibited drugs (2017). Available by reference: <https://www.wadaama.org/en/media/news/2016-09/wadapublishes-2017-prohibited-list>].
43. Reichl FY, Holdt LM, Teupser D, et al. Comprehensive analytics of Actovegin® and its effect on muscle cells. *Int J Sports Med.* 2017; 38:809-18. doi: 10.1055/s-0043-115738
44. Pforringer W, Pfister A, Kuntz G. The treatment of Achilles paratendinitis: results of a double-blind, placebo-controlled study with a deproteinized hemodialysate. *Clin J Sport Med.* 1994;4:92-9. doi: 10.1097/00042752-199404000-00005
45. Бойченко МН, Волчкова ЕВ, Пак СГ. Биопрепараты и прионные болезни, возможна ли этиологическая связь? *Фарматека.* 2012;s3-12:47-54 [Boichenko MN, Volchkova EV, Pak SG. Biopreparations and prion diseases, is etiological connection possible? *Farmateka.* 2012;s3-12:47-54 (In Russ.)].
46. Винокуров МГ, Юринская ММ, Князев АВ, Асташкин ЕИ. Влияние гемодеривата крови телят на жизнеспособность, апоптоз и некроз клеток нейробластомы человека SK-N-SH. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017;80(3):31-5 [Vinokurov MG, Yurinskaya MM, Knyazev AV, Astashkin EI. Effect of calf blood hemoderivate on viability, apoptosis and necrosis of human neuroblastoma cells SK-N-SH. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2017; 80(3):31-5 (In Russ.)].

Нечипоренко М.С., Баранова Н.С.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Клинический опыт лечения когнитивных нарушений при геморрагическом инсульте

Инсульт — важнейший фактор риска когнитивного дефицита и деменции, приводящих к существенному снижению качества жизни пациентов. Одно из ведущих направлений ведения больного после перенесенного инсульта — предупреждение когнитивных нарушений (КН), деменции, которые не только снижают адаптационные возможности пациента, но и ухудшают прогноз, приводя как к повышению риска повторного инсульта, так и к более высокому уровню смертности. Исследование ARTEMIDA показало эффективность препарата нейрометаболического ряда Актовегин в лечении постинсультных КН. Представлено наблюдение пациента, у которого в остром периоде внутримозгового кровоизлияния были диагностированы КН. На фоне комбинированной терапии, включающей применение Актовегина, когнитивный дефицит существенно уменьшился.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; сосудистые когнитивные нарушения; Актовегин.

Контакты: Марина Сергеевна Нечипоренко; marnec@yandex.ru

Clinical experience in the treatment of cognitive impairment in hemorrhagic stroke

Nechiporenko M.S., Baranova N.S.

*Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000*

Stroke is the most important risk factor for cognitive deficit and dementia, which lead to a substantial reduction in quality of life. One of the leading areas to manage a poststroke patient is to prevent cognitive impairment (CI) and dementia, which not only decline adaptive capacities, but also worsen prognosis, resulting in both an increased risk for recurrent stroke and a higher mortality rate. The ARTEMIDA study has demonstrated that the neurometabolic drug Actovegin is effective in treating poststroke CI. The paper describes a case of a patient who has been diagnosed with CI in acute intracerebral hemorrhage. The combination therapy, including the use of Actovegin, significantly reduced cognitive deficit.

Keywords: hemorrhagic stroke; cognitive impairment; Actovegin.

Contact: Marina Sergeevna Nechiporenko; marnec@yandex.ru

Инсульт — важнейший фактор риска когнитивного дефицита и деменции, приводящих к существенному снижению качества жизни пациентов [1–3]. Одно из ведущих направлений ведения больного после перенесенного инсульта — предупреждение когнитивных нарушений (КН), деменции, которые не только снижают адаптационные возможности пациента, но и ухудшают прогноз, приводя как к повышению риска повторного инсульта, так и к более высокому уровню смертности [4–7]. Исследование ARTEMIDA показало эффективность препарата нейрометаболического ряда Актовегин в лечении постинсультных КН [8, 9].

Сосудистая деменция диагностируется примерно у половины больных, госпитализированных по поводу деменции в странах Западной Европы и США. Частота постинсультных КН составляет 50–80% [10], в то время как деменция после инсульта достигает, по разным оценкам, 7–41% [11]. Распространенность и медико-социальная значимость постинсультных КН диктуют необходимость врачебной настороженности к данному виду неврологических нарушений [12].

Пациент П., 73 лет, госпитализирован в Региональный сосудистый центр Ярославля с жалобами на нарушение походки и слабость в левой руке, которые развились утром.

Из анамнеза установлено, что пациент длительно страдает гипертонической болезнью, антигипертензивные препараты регулярно не принимает. По данным анамнеза и медицинской документации, отсутствуют другие хронические заболевания, инфекционные болезни, перенесенные инсульты или транзиторные ишемические атаки. Наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии не отмечается. Диеты не придерживается. Стаж курения — 20 лет по 10 сигарет в сутки. Имеет неполное среднее образование. Пенсионер, работа была связана с физическими нагрузками. После выхода на пенсию поддерживает достаточную физическую активность (регулярные пешие прогулки).

На момент поступления состояние тяжелое. Телосложение нормостеническое. Периферические отеки отсутствуют. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в 1 мин. Тоны сердца ритмичны, приглушены, часто-

та сердечных сокращений — 68 в 1 мин. Артериальное давление (АД) — 180/90 мм рт. ст. Пациент в сознании, по Шкале комы Глазго — 15 баллов. Слабость конвергенции глазных яблок. Центральный парез мимических мышц слева. Язык по средней линии. Речь не нарушена. Левосторонний гемипарез с мышечной силой 3 балла в руке и ноге, повышение сухожильных рефлексов слева, симптом Бабинского слева. Мочеиспускание контролирует.

По шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS) — 13 баллов, по шкале Рэнкин — 5 баллов, по шкале Ривермид — 3 балла, по индексу Бартел — 45 баллов.

В клиническом и биохимическом анализе крови не выявлено существенных изменений. Серологические исследования на сифилис, ВИЧ, гепатит В и С отрицательные.

ЭКГ: синусовый ритм, частота сердечных сокращений — 70 в 1 мин, горизонтальная электрическая ось сердца, повышенная нагрузка на левое предсердие, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Компьютерная томография головного мозга: субкортикальная внутримозговая гематома в правой теменной области до 13 мл; срединные структуры не смещены.

Учитывая жалобы, анамнез, результаты неврологического осмотра и данные дополнительных методов обследования, выставлен диагноз острого внутримозгового кровоизлияния: субкортикальная внутримозговая гематома правой теменной области головного мозга малого объема с двигательными нарушениями.

Показания к оперативному лечению отсутствовали. Пациент получал лечение согласно принятому стандарту с адекватной антигипертензивной терапией.

Через 20 дней с момента инсульта пациенту было проведено нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест), Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (FAB), таблиц Шульте для оценки концентрации внимания. Аффективные расстройства оценивали с помощью Госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS), Корнельской шкалы депрессии. Предынсультный когнитивный дефицит оценивался с помощью Опросника родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (Informant Questionnaire On Cognitive Decline In The Elderly — IQCODE).

Результаты нейропсихологического тестирования: MoCA — 19 баллов, MMSE — 22 балла, FAB — 11 баллов, что можно расценивать как легкую деменцию. Нарушение концентрации внимания можно констатировать по результатам выполнения задания с таблицей Шульте (70 с). По Госпитальной шкале тревоги и депрессии получено 2 и 3 балла соответственно (норма). При оценке родственниками эмоционального состояния пациента по Корнельской шкале депрессии получено 5 баллов (нет признаков депрессии). IQCODE — 50 баллов (отсутствие КН в доинсультном периоде). Индекс Бартел — 100 баллов (отсутствие зависимости от окружающих).

Пациент был выписан из стационара на 23-и сутки от момента развития инсульта с положительной динамикой в виде уменьшения двигательных нарушений с рекомендациями приема антигипертензивных средств. NIHSS — 13 баллов, шкала Рэнкина — 3 балла, шкала Ривермид — 8 баллов. Стал отмечать у себя плохую концентрацию внимания, быструю отвлекаемость, плохую память на текущие события.

Для улучшения когнитивных функций рекомендован курс терапии препаратом Актовегин по 1000 мг внутривенно капельно с разведением в 200 мл физиологического раствора (10 введений) с последующим переходом на таблетированную форму препарата Актовегин 200 мг по 2 таблетки 3 раза в день (суточная доза 1200 мг) в течение 1 мес.

Повторный неврологический осмотр и нейропсихологическое тестирование проведены через 1 мес после выписки из стационара и проведения инъекционного курса препаратом Актовегин. Пациент в сознании, контактен, ориентирован в месте и времени, собственной личности. АД — 140/80 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии. Левосторонний гемипарез до 4 баллов. Пациент самостоятельно передвигается, полностью себя обслуживает. Индекс Бартел — 100 баллов, NIHSS — 11 баллов, шкала Рэнкина — 2 балла, шкала Ривермид — 11 баллов. Результаты нейропсихологического тестирования: MoCA — 23 балла, MMSE — 25 баллов, FAB — 13 баллов, что соответствует умеренным КН. Симптомы тревоги и депрессии по данным HADS отсутствовали. Выполнение задания по таблице Шульте — 50 с (улучшение концентрации внимания).

Обсуждение

У пациента после геморрагического инсульта впервые были выявлены КН, достигающие уровня легкой деменции. Причиной инсульта послужила неконтролируемая артериальная гипертензия ввиду отсутствия комплаентности приему антигипертензивных препаратов, что увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в течение суток из-за значительной вариабельности АД. Ведущим синдромом после сосудистой мозговой катастрофы были умеренный двигательный дефицит с положительной динамикой к регрессу, несмотря на средний объем внутримозговой гематомы (13 мл), а также КН, которые не были диагностированы на момент поступления. В структуре КН преобладали колебание концентрации внимания, ухудшение отсроченного воспроизведения 5 слов (0 из 5). Эмоциональных нарушений у пациента не выявлено.

КН у пациента впервые были диагностированы после инсульта. При активном опросе родственников и согласно результатам проведенного IQCODE не было данных, свидетельствующих о наличии когнитивного дефицита до инсульта. Поэтому выявленные нарушения интеллектуальных функций, согласно «Диагностическим критериям сосудистых когнитивных нарушений» [13], соответствуют постинсультному варианту сосудистых КН. Распознавание на ранних этапах и адекватная коррекция нейропсихологических нарушений могут повысить эффективность реабилитации и снизить скорость прогрессирования КН [14].

Клинический случай иллюстрирует возможность лекарственного воздействия на когнитивные функции в раннем восстановительном периоде внутримозгового кровоизлияния. В качестве лекарственного препарата в приведенном клиническом случае использован раствор Актовегин для внутривенного введения, который имеет одним из показаний постинсультные КН и рекомендуется в средней суточной дозе 1000 мг с продолжительностью курса 1 мес. Основанием для применения Актовегина при сосудистой деменции является его способность стимулировать церебральный метаболизм. Под действием препарата происходит увеличение транспорта глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях, что приводит к улучшению функциональ-

ной активности нейронов [15]. В представленном наблюдении отмечены хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов и значимые изменения в плане восстановле-

ния когнитивных функций, что позволяет рекомендовать Актовегин в комплексной терапии КН у больных, перенесших геморрагический инсульт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leys D, Pasquier F. Post-stroke dementia. San Antonio: VASCOG; 2007. P. 21.
2. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 160 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 160 p. (In Russ.)].
3. Суслина ЗА, Гулевская ТС, Максимова МЮ, Моргунов ВА. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 536 с. [Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 536 p. (In Russ.)].
4. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, et al. Alzheimer's disease with and without cerebral infarcts. *J Neurol Sci.* 2005;231:3-11. doi: 10.1016/j.jns.2004.08.016
5. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):752-9. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70221-0
6. Mellon L, Brewer L, Hall P, et al. Cognitive impairment six months after ischemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurology.* 2015;15:31. doi: 10.1186/s12883-015-0288-2
7. Melkas S, Oksala NK, Jokinen H, et al. Poststroke dementia predicts poor survival in long-term follow-up: influence of prestroke cognitive decline and previous stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:865-70. doi: 10.1136/jnnp.2008.166603
8. Efficacy and safety of actovegin in Post-Stroke Cognitive impairment (PSCI) (ARTEMIDA). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582854>
9. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin). A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke.* 2017;48:1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
10. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol.* 2015;22:1288-94. doi: 10.1111/ene.12743
11. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8:1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
12. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тараповская АА. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Медицинский совет. 2015;(10):14-20 [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Tarapovskaya AA. Diagnosis and treatment of cognitive impairment after stroke. *Meditinskii Sovet.* 2015;(10):14-20 (In Russ.)].
13. Gorelik PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contribution to cognitive impairment and dementia. *Stroke.* 2011;42:2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
14. Левин ОС, Васенина ЕЕ, Трусова НА, Чимагомедова АШ. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений. Пожилой пациент. 2016;1(5):9-16 [Levin OS, Vasenina EE, Trusova NA, Current approaches to the diagnosis and treatment of post-stroke cognitive impairment. *Pozhiloi Patsient.* 2016;1(5):9-16 (In Russ.)].
15. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;1-2:222-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069

Попова Т.Ф.¹, Грибачева И.А.¹, Марущак А.А.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №1», Региональный сосудистый центр, Новосибирск, Россия

¹630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²630047, Новосибирск, улица Залесского, 6

Венозный церебральный инфаркт: клиническое наблюдение

Представлен клинический случай церебрального венозного инфаркта у молодой женщины, развившегося на фоне беременности вследствие синус-тромбоза. Своевременное обследование в условиях регионального сосудистого центра и назначение комплексной терапии позволили в значительной мере улучшить состояние больной.

Ключевые слова: венозный церебральный инфаркт; тромбофилия.

Контакты: Татьяна Федоровна Попова; popovamed07@rambler.ru

Cerebral venous infarction: a clinical case

Popova T.F.¹, Gribacheva I.A.¹, Marushchak A.A.²

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ²City Clinical Hospital One, Regional Vascular Center, Novosibirsk, Russia

¹52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091; ²6, Zalesky Street, Novosibirsk 630047

The paper describes a clinical case of cerebral venous infarction developed due to sinus thrombosis in a young woman during pregnancy. Timely examination at the Regional Vascular Center and combination therapy could significantly improve the patient's status.

Keywords: cerebral venous infarction; stroke; thrombophilia.

Contact: Tatyana Fedorovna Popova; popovamed07@rambler.ru

Основопологающей тенденцией современной медицины является формирование тесного взаимодействия врачей разных специальностей, что создает условия для глубоко осмысленного подхода к постановке диагноза с учетом знания этиологии, патогенеза, нейрогенетики, нейроиimmunологии цереброваскулярной патологии. Поскольку на сегодняшний день недостаточно данных о состоянии венозного оттока из полости черепа и причин дисрегуляции капиллярного мозгового кровотока у лиц молодого возраста, не имеющих других сосудистых факторов риска, особую актуальность представляет изучение нарушений системы гемостаза и оценка их роли как предикторов дизгемии мозговой ткани при остром нарушении мозгового кровообращения. Венозные церебральные нарушения нередко встречаются в практике врача-невролога, но далеко не всегда получают должную оценку на начальных этапах [1–4]. Причинами этих расстройств у лиц молодого возраста могут служить прием оральных контрацептивов, беременность, роды, антифосфолипидный синдром, злокачественные новообразования, сепсис и другие заболевания, нередко ассоциированные с наличием тромбофилий различного генеза [5, 6]. Большинство больных с хроническим венозным застоем достаточно долго не предъявляют характерных жалоб ввиду высокой устойчивости головного мозга к изменениям гомеостаза и церебральной гемодинамики [7–9]. Точные све-

дения о распространенности венозных церебральных нарушений представлены в специальной литературе недостаточно и, вероятно, встречаются намного чаще, чем диагностируются [10, 11]. Это обстоятельство в совокупности с отсутствием четких критериев диагностики и терапевтических подходов к ведению таких больных придает проблеме особое звучание [12–15]. Как иллюстрацию диагностики и тактики ведения пациентов с венозными церебральными нарушениями приводим клиническое описание больной, находившейся на лечении в Региональном сосудистом центре (РСЦ) №1 Новосибирска.

Больная П., 38 лет, служащая, находилась на лечении в РСЦ №1 Новосибирска с 01.09 по 24.09.2018 г.

Больная доставлена в РСЦ после генерализованного судорожного эпилептического припадка. Жалобы на выраженную головную боль затылочной локализации, тошноту, однократную рвоту.

Головная боль разной степени интенсивности, преимущественно в утренние часы, беспокоит с юношеских лет. Нередкократно обращалась к неврологу, заболевание расценивалось как вегетативная дисфункция (?). Во время первой беременности в возрасте 29 лет к характерным головным болям присоединились головокружение, связанное с изменением положения тела, сопровождающееся шумом в ушах, периодическое чувство дискомфорта и усталости в глазах, нарушение сна.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Молекулярно-генетическое исследование на носительство вариантов полиморфизмов генов

Кодируемый блок	Полиморфизм	Результат	
Клеточный гемостаз (тромбоцитарный)			
GpIa	Тромбоцитарный гликопротеин Ia (интегрин-альфа2)	807 C>T	C/C
GpIIa	Тромбоцитарный гликопротеин IIIa (интегрин-бета3)	1565 T>C	T/T
Плазменный гемостаз			
FGB	Фибриноген	-455 G>A	A/A
FII	II коагуляционный фактор (протромбин)	20210 G>A	G A
FV	Фактор Лейдена	1691 G>A	A/A
FVII	VII коагуляционный фактор	10976 G>A	G/G
FXIII	XIII коагуляционный фактор	G>T	G/G
PAI1	Ингибитор активатора плазминогена	675 5G>4G	4G/4G
Фолатный цикл			
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	677 C>T	C T
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	1298 A>C	A/C
MTR	Метионин редуктаза	2756 A>G	A/A
MTRR	Метионин синтаза редуктаза	66 A>G	A/G

Родоразрешение путем кесарева сечения в связи с поздним гестозом. Два года назад на фоне приема оральных контрацептивных средств (ОКС) возникли клинические проявления тромбофлебита глубоких вен правой ноги, которые быстро регрессировали после отмены ОКС и короткого курса антикоагулянтов. В августе 2018 г. на фоне наступившей незапланированной беременности (7–8 нед) отмечалось ухудшение состояния в виде нарастания интенсивности головной боли не только в утренние часы, но и при натуживании, работе внаклон, приеме небольших доз алкоголя. Появилось ощущение давления на глазные яблоки изнутри, присоединился постоянный шум в голове.

Из анамнеза жизни известно, что больная имеет одного ребенка, установленных хронических соматических заболеваний не имеет.

На момент поступления уровень сознания по шкале комы Глазго 15 баллов. Больная имеет избыточную массу тела: рост 162 см, масса тела 89 кг. Кожные покровы бледные, влажные. Выявляется характерная «венозная триада»: значительно развитая подкожная сосудистая сеть на лице и шее, пастозность лица с цианозом кожных покровов, инъектированность склер. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 82 удара в 1 мин, артериальное давление – 100/65 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания – 26 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Неврологический статус: менингеальных симптомов нет, зрачки одинаковой величины, зрачковые реакции вялые; корнеальные рефлексы низкие с двух сторон; болезненность в точках выхода первой ветви тройничного нерва с легкой гипестезией в зоне иннервации данной ветви с двух сторон, объем и сила движений в конечностях достаточные, оживление рефлексов

и симптом Бабинского справа, нарушения координации и чувствительности не определяются.

При комплексном обследовании данных, свидетельствующих о наличии актуальной или хронической инфекции, онкологического процесса и иммунодефицитного состояния, не выявлено. В общем анализе мочи, крови, биохимическом анализе крови на содержание сахара, общего белка и его фракций, калия, натрия, трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины отклонений от референтных показателей не отмечено. При электроэнцефалографии эпилептической активности не выявлено. Коагулограмма: протромбиновый индекс – 111,1%, фибриноген – 3,2 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 4,6 с, протромбиновое время – 15,8 с, Д-димер – 8,60 мг/л, международное нормализованное отношение – 2,67, тест тромбодинамики – состояние тромбоцитической готовности. Проведено молекулярно-генетическое исследование на носительство вариантов полиморфизмов генов. Выявлены мутантные варианты полиморфизма генов (см. таблицу) F5 (A/A), FGB (A/A), PAI1 (4G/4G). Дуплексное сканирование вен нижних конечностей – гиперэхогенные структуры в просвете правой вены бедра, стенка сосуда гиперэхогенна, реканализация до 100%. При мультиспиральной компьютерной томографии сосудов головного мозга (МСКТ-ангиографии): тромбоз левой внутренней яремной вены с переходом на поперечный и сигмовидный синусы слева (рис. 1–3) с формированием очага инфаркта в левой височной доле (рис. 4).

Клинический диагноз: венозный ишемический инсульт с формированием очага инфаркта в левой височной доле, обусловленный тромбозом левой внутренней яремной вены с переходом на поперечный и сигмовидный синусы слева с судорожным синдромом по анамнезу, синдромом пирамидной недостаточности справа на фоне коагулопатии. Беременность 8–9 нед.

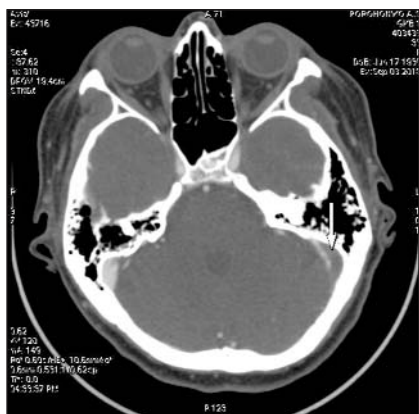


Рис. 1. МСКТ больной П. Тромбоз левого сигмовидного синуса

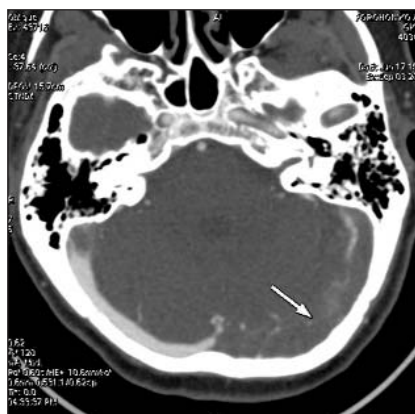


Рис. 2. МСКТ больной П. Тромбоз сигмовидного и поперечного синусов

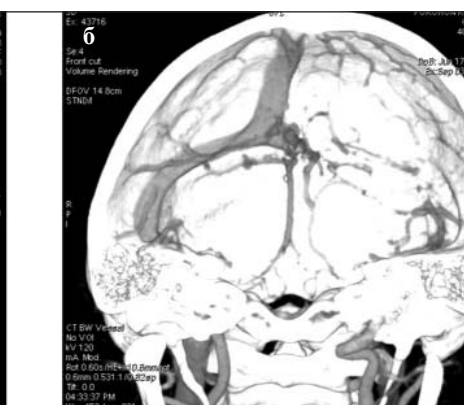
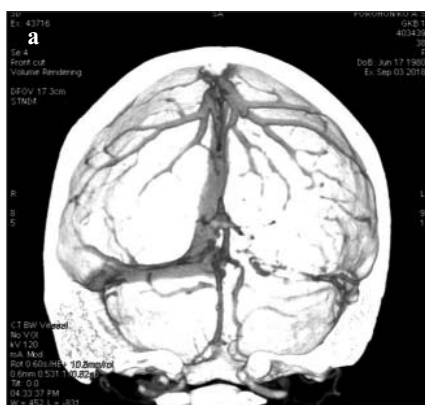


Рис. 3. МСКТ больной П. Тромбоз поперечного синуса (а, б)

сии. Уже через 2 нед состояние больной значительно улучшилось — снизилась интенсивность головной боли, уменьшились отеки на лице и цианоз. Судорожные приступы не повторялись.

Таким образом, внезапное ухудшение состояния на ранних сроках возникшей беременности, исключение другой инфекционной, соматической, онкологической патологии, наличие характерных изменений в системе гемостаза и молекулярно-генетического исследования на носительство вариантов полиморфизмов генов, данные МСКТ-ангиографии позволили поставить правильный клинический диагноз, что было кос-

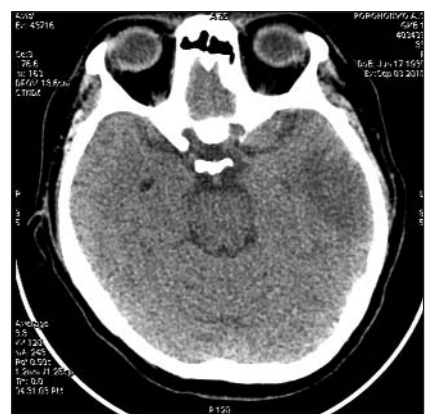


Рис. 4. МСКТ больной П. Очаг инфаркта в левой височной доле

Консилиум, учитывая клинические и параклинические данные, принял решение о прерывании беременности по медицинским показаниям. Согласно существующему стандарту оказания медицинской помощи больной были назначены антикоагулянты (эноксапарин с последующим переводом на варфарин), веноτονники (детралекс), мочегонные (ацетазоламид — диакарб) и нейпротектор мультимодального действия Актовегин — препарат, повышающий энергоёмкость клеток через механизм повышения захвата и утилизации глюкозы и кислорода. Ангиопротективный эффект заключается в улучшении деятельности микроциркуляторного русла, которое при венозной энцефалопатии начинает страдать достаточно рано [13, 14]. Назначение Актовегина позволило снизить повреждающее действие гипок-

венно подтверждено существенным улучшением состояния пациентки на фоне проведенного лечения.

Описанный клинический случай является прекрасной иллюстрацией типичного течения церебрального венозного инфаркта у молодой женщины с характерными жалобами и анамнезом, клинической симптоматикой и динамикой ее изменения под действием отягощающих факторов и лечения. К сожалению, эти данные не получили своевременной трактовки на догоспитальном этапе, в связи с чем не была продумана тактика ведения, пациентке не были даны правильные рекомендации по образу жизни и лечению, что привело к развитию осложнения в виде венозного инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

- Белова ЛА. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии головного мозга: клиника, диагностика, лечение. Неврологический вестник. 2010;XLII(2): 62-7 [Belova LA. Venous cerebral discirculation in chronic cerebral ischemia: clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskii Vestnik*. 2010;XLII(2):62-7 (In Russ.)].
- Манвелов ЛС, Кадьков АВ. Венозная недостаточность мозгового кровообращения. Нервные болезни. 2007;(2):18-21 [Manvelov LS, Kadykov AV. Venous cerebrovas-

- cular insufficiency. *Nervnye Bolezni*. 2007; (2):18-21 (In Russ.)].
3. Стаднюк ЛА, Приходько ВЮ, Кашковский ДО. Синдром хронической венозной дисциркуляции головного мозга. В кн.: Сборник статей XVI Международной конференции «Современные стратегии и тактика в неврологии». Трускавец, 23–25 апреля 2014. Трускавец; 2014. С. 54-61 [Stadnyuk LA, Prikhod'ko VYu, Kashkovskii DO. Syndrome of chronic venous discirculation of the brain. In: *Sbornik statei XVI Mezhdunarodnoi konfer-*

- entsii «Sovremennyye strategii i taktika v neurologii» [Collection of articles of the XVI International Conference "Modern strategies and tactics in neurology"]. Truskavets, 23-25 April 2014. Truskavets; 2014. P. 54-61 (In Russ.)].
4. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Мамаева ХИ. Хроническая церебральная венозная недостаточность. Этиология, клиника, лечение. Поликлиника. Спецвыпуск Неврология/Ревматология. 2018;(5):23-7 [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva KhI. Chronic cerebral venous insufficiency. Etiology,

- clinic, treatment. *Poliklinika. Spetsvypusk Nevrologiya/Revmatologiya*. 2018;(5):23-7].
5. Стойко ЮМ, Замятина АВ. Хроническая венозная недостаточность у беременных: факторы риска, диагностика и лечение. *Гинекология*. 2007;5(9):34-6 [Stoiko YuM, Zamyatina AV. Chronic venous insufficiency in pregnant women: risk factors, diagnosis and treatment. *Ginekologiya*. 2007;5(9):34-6 (In Russ.)].
6. Юпатов ЕЮ. Хроническая венозная недостаточность и беременность. *Практическая медицина*. 2009;2(34):44-8 [Yupatov EYu. Chronic venous insufficiency and pregnancy. *Prakticheskaya Meditsina*. 2009;2(34):44-8 (In Russ.)].
7. Кузнецов ВВ, Шульженко ДВ. Особенности диагностики и лечения венозной энцефалопатии. *Журнал неврологии им. Б.В. Маньковского*. 2015;3(4):97-103 [Kuznetsov VV, Shul'zhenko DV. Features of diagnosis and treatment of venous encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii im. B.V. Man'kovskogo*. 2015;3(4):97-103 (In Russ.)].
8. Чугунова СА, Николаева ТЯ, Игнатьева АВ, Попов ММ. Венозный инсульт у пациентки молодого возраста: клиническое наблюдение. *Вестник Северо-Восточного Федерального университета им. М.К. Амосова. Серия «Медицинские науки»*. 2017;4(9):4-9 [Chugunova SA, Nikolaeva TYa, Ignat'eva AV, Popov MM. Venous stroke in a young patient: a clinical case. *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo Universiteta im. M.K. Amosova. Seriya «Meditsinskie nauki»*. 2017;4(9):4-9 (In Russ.)].
9. Caso V, Angell G, Paciaroni M. Handdook on cerebral venous thrombosis. *Front Neurol Neurosci*. 2008;23:7-13.
10. Мищенко ТС, Здесенко ИВ. Терапевтические возможности коррекции венозных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Международный неврологический журнал*. 2013;2(56):141-6 [Mishchenko TS, Zdesenko IV. Therapeutic possibilities of correction of venous disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal*. 2013;2(56):141-6 (In Russ.)].
11. Федин АИ. Избранные лекции по неврологии. Москва; 2013. С. 53-74 [Fedin AI. *Izbrannye lektzii po nevrologii* [Selected lectures on neurology]. Moscow; 2013. P. 53-74 (In Russ.)].
12. Путилина МВ. Алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения. *Лечащий врач*. 2015;(6):2-7 [Putilina MV. Algorithm for the diagnosis and treatment of chronic forms of disorders of the venous circulation. *Lechashchii vrach*. 2015;(6):2-7 (In Russ.)].
13. Путилина МВ, Ермошкина НЮ. Венозная энцефалопатия. Возможности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(9):89-93 [Putilina MV, Ermoshkina NYu. Venous encephalopathy. Possibilities of diagnosis and treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):89-93 (In Russ.)].
14. Путилина МВ, Ермошкина НЮ. Венозная энцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(4):26-34 [Putilina MV, Ermoshkina NYu. Venous encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(4):26-34 (In Russ.)].
15. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Даниялова НД. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1):89-94 [Chukanova EI, Chukanova AS, Daniyalova ND. Cerebral venous disorders: diagnosis, clinical features. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):89-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-89-94

Усольцева Н.И., Пряников И.В.

ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия
141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, 777

Постинсультные когнитивные нарушения: данные литературы и клинический случай

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) — одна из главных причин инвалидизации и ведущий фактор, затрудняющий полноценную реабилитацию пациентов. ПИКН и эмоционально-волевые нарушения развиваются у 20–60% пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периоде после перенесенного инсульта. Своевременная коррекция факторов риска, ранняя профилактика повторного инсульта, полноценная и долгосрочная терапия в остром и последующих периодах течения заболевания являются основными задачами снижения рисков развития ПИКН, в частности деменции. Большое значение на всех этапах ведения пациентов имеет своевременно и правильно подобранная нейромодулирующая терапия с применением эффективных нейропротекторов, обладающих полимодальным влиянием на патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений. В статье рассматривается важность ранней диагностики и своевременной коррекции когнитивных нарушений с использованием нейропротективной терапии (Актовегина) в раннем восстановительном периоде после перенесенного инсульта.

Ключевые слова: инсульт; когнитивные нарушения; деменция; нейропротекция; Актовегин.

Контакты: Наталья Ивановна Усольцева; neurolabfnc@yandex.ru.

Poststroke cognitive impairment: literature data and a clinical case report

Usoltseva N.I., Pryanikov I.V.

Federal Research and Clinical Center for Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

777, Village of Lytkino, Solnechnogorsk District, Moscow Region 141534

Poststroke cognitive impairment (PSCI) is one of the main causes of disability and a leading factor that impedes adequate rehabilitation in stroke patients. PSCI and emotional-volitional disorders develop in 20–60% of patients in both early and late recovery periods after a stroke. Timely modification of risk factors, early prevention of recurrent stroke, adequate and long-term therapy in the acute and subsequent disease periods are the main tasks to reduce the risks of PSCI, dementia in particular. Timely and properly chosen neuromodulation therapy with effective neuroprotective agents that have a multimodal effect on the pathogenetic mechanisms of cognitive impairment is of great importance in all phases of patient management. The paper discusses the importance of early diagnosis and timely correction of cognitive disorders with neuroprotective therapy (Actovegin) in the early recovery period after stroke.

Keywords: stroke; cognitive impairment; dementia; neuroprotection; actovegin.

Contact: Natalia Ivanovna Usoltseva; neurolabfnc@yandex.ru

Ежегодно инсульт развивается более чем у 15 млн человек по всему миру [1]. В России каждые 40 с происходит инсульт, занимающий в списке основных причин инвалидности второе место после деменции. Около 30% инсультов приводит к летальному исходу. У 70% выживших после него развивается та или иная степень ограничений в повседневной жизни. В последнее время развитие инсульта становится еще более тревожной проблемой вследствие неуклонно продолжающегося омоложения заболевания. В нашей стране около 20% всех случаев зарегистрированных цереброваскулярных патологий составляют люди трудоспособного возраста — 20–59 лет. Увеличилась на 37% частота случаев инсульта в возрасте 35–47 лет, на 30% — в возрасте 15–34 лет. За последние 5 лет третью часть от общего числа больных с нарушениями мозгового кровообращения составляли люди в возрасте до 50 лет. За последнее десятилетие показатель за-

болевших возрос приблизительно на 30%. Данные опроса показали, что основная часть таких пациентов имеют избыточную массу тела, страдают артериальной гипертензией, сахарным диабетом, не корригируемыми специфической терапией. Основными причинами омоложения инсульта считают увеличение темпа и напряженности жизни, воздействие профессиональных факторов, употребление алкоголя и курение, избыточное по калорийности и недостаточное по качеству питание, малоподвижный образ жизни [1].

Диагностика постинсультных когнитивных нарушений

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) — это когнитивные расстройства, которые имеют установленную временную связь с инсультом. Как правило, они выявляются в первые 3 мес после инсульта (ранние ПИКН) или

в более поздние сроки, но обычно не позднее 1 года после инсульта (поздние ПИКН) [2, 3]. В более поздний период связь КН с инсультом ослабевает ввиду присоединения других возможных причин ухудшения когнитивных функций. Степень тяжести КН после перенесенного инсульта может варьировать от умеренных КН (УКН) до тяжелой деменции [3]. Риск развития тяжелой деменции возрастает после повторного инсульта [3, 4]. Основным отличием УКН от деменции является отсутствие профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации, сохранность основных видов повседневной активности и независимости. В критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN введен трехмесячный интервал как одно из доказательств причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией [5].

В постинсультном периоде когнитивный дефицит может затрагивать одну когнитивную функцию, в таком случае имеют место фокальные (монофункциональные) КН. Множественные (не достигающие степени деменции) расстройства когнитивной сферы соответствуют критериям постинсультного УКН; множественные (вызывающие значительное нарушение социальной адаптации) — позволяют диагностировать постинсультную деменцию [5, 6].

Несмотря на достаточно четкие критерии диагностики ПИКН, распространенность их, по данным разных авторов, колеблется от 30 до 50%. ПИКН различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт. Так, по данным ряда авторов, деменция диагностируется у 32% пациентов через 3 мес и у 26% через 12 мес после перенесенного инсульта, недементные КН — у 55% через 3 мес и у 31% через 12 мес после перенесенного инсульта. Через 5 лет риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [7–9]. Риск развития тяжелых КН возрастает в случае повторного инсульта [10, 11].

Причиной ПИКН и деменции могут быть массивные кровоизлияния и обширные инфаркты, множественные инфаркты, единичные, небольшие инфаркты, расположенные в функционально значимых зонах (переднемедиальных отделах зрительного бугра, полосатых телах, гиппокампе, префронтальной лобной коре, зоне стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга левого полушария) [12, 13]. По данным С. Loeb и соавт., множественные лакунарные инфаркты приводят к деменции в 23–46% случаев [14].

Лечение

Лечебная тактика при выявлении ПИКН направлена прежде всего на коррекцию этиологических факторов, приведших к развитию КН, — соответствующую гипотензивную терапию, антиагреганты/антикоагулянты (при ишемическом поражении головного мозга), гиполипидемическую терапию (статины при гиперлипидемии) с целью коррекции повторных инсультов. Патогенетическая терапия направлена на стимуляцию нейрогенеза, синаптогенеза и включает, как правило, антиоксиданты, метаболические и нейропротективные препараты, воздействующие на нейротрансмиттерные системы, корригирующие развившиеся в результате инсульта когнитивные, двигательные и эмоциональные нарушения [15, 16]. Одним из препаратов патогенетической терапии является Актовегин, который представляет собой высокоочищенный гемодериват крови мо-

лодых телят и содержит аминокислоты, низкомолекулярные полипептиды, микроэлементы и другие активные вещества, воздействующие на нейрональный метаболизм. В эксперименте показано, что Актовегин обладает антигипоксическим и антиоксидантным эффектом, а также увеличивает утилизацию нейронами молекул глюкозы. Большой интерес представляет опыт применения Актовегина при КН, в частности при ПИКН [17, 18]. Наиболее масштабным контролируемым рандомизированным исследованием, посвященным терапии ПИКН, методология которого соответствует современным международным требованиям, является исследование ARTEMIDA [18]. Актовегин показал свою эффективность в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом и ПИКН. Отмечалась также тенденция к уменьшению числа пациентов с диагнозом «деменция» через 6 и 12 мес в группе Актовегина по сравнению с группой плацебо, в которой клинически верифицированная деменция выявлялась на 30% чаще. Профиль безопасности Актовегина был сопоставим с таковым в группе плацебо [19].

Представляем собственное наблюдение.

Пациент К., 65 лет, рост — 174 см, масса тела — 98 кг (индекс массы тела — 28,1). Жалобы на снижение памяти, забывчивость, неустойчивость походки, неловкость в левых конечностях, общую слабость, безынициативность. Страдает артериальной гипертензией в течение 25 лет, антигипертензивные препараты принимает в течение последних 5 лет, отмечает повышенный уровень холестерина в крови до 6,5–7 ммоль/л в течение многих лет, лечение не получал, диету не соблюдал.

Со слов пациента, заболел остро, когда, проснувшись утром, почувствовал тяжесть в голове, тошноту, отметил онемение левых конечностей. Артериальное давление было 180/100 мм рт. ст., пульс — 92 удара в 1 мин. Родственниками была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент госпитализирован. Диагноз: ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с левосторонним умеренным гемипарезом. Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Общий анализ крови и мочи — без патологических изменений. В биохимическом анализе крови: общий холестерин — 6,8 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 2,4 ммоль/л, триглицериды — 2,3 ммоль/л, липопротеины высокой плотности — 1,6 ммоль/л. Электрокардиография: ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений — 84 в 1 мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Дуплексное сканирование: атеросклеротическая бляшка в области бифуркации правой общей сонной артерии (сужение до 25% просвета). По данным нейровизуализации был выявлен очаг ишемического инсульта в области правого таламуса, полосатых тел, гиппокампа.

В неврологическом статусе: левосторонний умеренный гемипарез со снижением силы до 4 баллов в ноге, 3 баллов в руке, положительный симптом Бабинского слева.

Пациент прошел курс стационарного лечения с улучшением состояния, был выписан домой с рекомендациями: постоянный прием антигипертензивных препаратов (индапамид 2,5 мг утром, престариум 10 мг утром и 5 мг вечером), статинов (розувастатин 20 мг/сут), клопидогрела (лоперел 75 мг/сут), курсовой прием нейропротекторов. После выписки из стационара сам пациент и его родственники стали отмечать прогрессирующее снижение памяти, внимания, замедленность мышления. Обратились с целью консультации и коррекции КН.

Нейропсихологическое исследование: Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – 26 баллов; тест «литеральные ассоциации» – 10 слов, тест «категориальные ассоциации» – 11 слов; тест Шульте: существенное увеличение времени при заполнении таблиц, время заполнения первой таблицы составило 48 с, далее отмечалось постепенное замедление выполнения теста, и к моменту заполнения пятой таблицы время увеличилось до 60 с.

При оценке эмоциональных расстройств выявлялась умеренная реактивная тревога.

Назначен курс терапии Актовегином в дозе 15 мл (600 мг) на физиологическом растворе 200 мл в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированный прием Актовегина 200 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 1 мес. После проведенной терапии у пациента значительно улучшились когнитивные функции: КШОПС увеличилась до 29 баллов, тест «литеральные ассоциации» – до 16 слов, тест «категориальные ассоциации» – до 14 слов. У больного отмечалось улучшение нейродинамических характеристик в виде улучшения произвольной регуляции, программирования и контроля за протеканием психической деятельности, что нашло отражение в улучшении показателей поиска чисел по таблицам Шульте. Увеличилась скорость выполнения заданий: в тесте Шульте заполнение четвертой и пятой таблиц составило соответственно 48 и 50 с, что согласуется с нормой. Регрессировали симптомы тревоги.

Обсуждение

Применение Актовегина в коррекции КН после перенесенного сосудистого события на сегодняшний день широко исследуется учеными разных стран [17–21]. Доказанные многочисленными исследованиями эффективность и безопасность препарата позволяют с уверенностью говорить о возможности долгосрочной терапии КН у пациентов, перенесших инсульт.

Важно помнить, что КН являются частым и социально значимым последствием инсульта и отмечаются более чем у половины больных, а у каждого третьего-пятого пациента достигают выраженной степени (деменции). Доказано, что применение Актовегина приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности астенического синдрома и КН. Значительное улучшение когнитивных функций на фоне лечения препаратом свидетельствует о возможном нейропластическом эффекте препарата. Нейромодулирующее действие на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания позволяют рекомендовать Актовегин пациентам с преимущественными нарушениями этих психических функций. Своевременная коррекция когнитивных и астенических нарушений у пациентов, перенесших инсульт, обуславливает улучшение качества реабилитационных мероприятий и ускоряет восстановление утраченных двигательных навыков и социальную адаптацию пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Широков ЕА. Инсульт в цифрах. Доступно по ссылке: http://www.celt.ru/articles/art/art_84.phtml [Shirokov EA. *Insult v tsifrah* [Stroke in numbers]. Available from: http://www.celt.ru/articles/art/art_84.phtml (In Russ.)].
2. Левин ОС, Васенина ЕЕ, Трусова НА, Чимагомедова АШ. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений. Пожилой пациент. 2016;1(5):9-16 [Levin OS, Vasenina EE, Trusova NA, Chimagomedova ASH. Modern approaches to the diagnosis and treatment of post-stroke cognitive disorders. *Pozhiloj Patsient*. 2016;1(5):9-16 (In Russ.)].
3. Левин ОС, Усольцева НИ, Дударова МА. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Российский медицинский журнал. 2009;(4):20-5 [Levin OS, Usol'tseva NI, Dudarova MA. Cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;(4):20-5 (In Russ.)].
4. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. С. 180 [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. P. 180 (In Russ.)].
5. Roman GC, Tatemi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43:250-60. doi: 10.1212/WNL.43.2.250
6. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors: a review. *Int J Stroke*. 2012;7:61-73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x
7. Левин ОС, Усольцева НИ, Юнищенко НА. Постинсультные когнитивные нарушения. Трудный пациент. 2007;(8):26-9 [Levin OS, Usol'tseva NI, Yunishchenko NA. Post-stroke cognitive impairment. *Trudnyi Patsient*. 2007; (8):26-9 (In Russ.)].
8. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009; 8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
9. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:722-6. doi: 10.1136/jnnp-2012-304084
10. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford JD. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1324-30. doi: 10.1136/jnnp-2013-306776
11. Hershey L. Dementia associated with stroke. *Stroke*. 1989;21 Suppl. 9:12-3.
12. Baron JC, Lavasseur M, Mazoyer B, et al. Thalamo-cortical diaschisis: positron emission tomography in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:935-42. doi: 10.1136/jnnp.55.10.935
13. Gustafson L, Passant U. Clinical pathological correlates. In: Brien JO et al, eds. *Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia*. London, New York: Martin Dunitz; 2004. P. 197-210.
14. Loeb C, Gandolfo C, Croce R, et al. Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke*. 1992;23(9):1225-9. doi: 10.1161/01.STR.23.9.1225
15. Mielke R, Kessler J, Szekely B, et al. Vascular dementia: perfusional and metabolic disturbances and effects therapy. *J Neurol Transm*. 1996;47 Suppl:183-91.
16. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные расстройства – клинические проявления, диагностика, лечение. Неврологический журнал. 2007;12(5):45-50 [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive disorders – clinical manifestations, diagnostics, treatment. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2007;12(5):45-50 (In Russ.)].
17. Румянцева СА. Фармакологическая характеристика и механизм действия актовегина. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. Москва; 2002. С. 3-9 [Rumyantseva SA. Pharmacological characteristics and mechanism of action of aktovegin. In: *Aktovegin. Novye aspekty klinicheskogo primeneniya* [Actovegin. New aspects of clinical application]. Moscow; 2002. P. 3-9 (In Russ.)].
18. Guekht A, Skoog I, Edmondson S, et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017; 48(5):1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.

116.014321

19. Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017; 31(9):759-76. doi: 10.1007/s40263-017-0459-3

20. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата Актовекгин. В кн.: Актовекгин. Новые аспекты клинического применения. Москва; 2002. С. 18-24

[Nordvik B. The mechanism of action and the clinical use of the drug Actovegin. In: *Actovegin. Novye aspekty klinicheskogo primeneniya* [Actovegin. New aspects of clinical application]. Moscow; 2002. P. 18-24 (In Russ.)].

21. Гаврилова СИ, Калын ЯБ, Михайлова НМ и др. Исследование эффективности и безопасности применения препарата Актовекгин у больных пожилого воз-

раста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия. 2009;(1):37-50 [Gavrilova SI, Kalyn YaB, Mikhailova NM, et al. Study of the efficacy and safety of the use of the drug Actovegin in elderly patients with the syndrome of mild cognitive decline of cerebrovascular origin. *Psikhiatriya*. 2009;(1):37-50 (In Russ.)].

Краснов В.С.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Умеренные когнитивные нарушения при артериальной гипертензии

Своевременная диагностика когнитивных нарушений и их лечение являются актуальной проблемой у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в повседневной клинической практике. Представлено наблюдение пациентки с АГ и умеренными когнитивными нарушениями (УКН), в лечении которых успешно применен препарат Актовегин. В диагностике УКН и оценке эффективности терапии использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; умеренные когнитивные нарушения; Монреальская шкала оценки когнитивных функций; Актовегин.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Moderate cognitive impairment in hypertension: a clinical case

Krasnov V.S.

*Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022*

Timely diagnosis of cognitive impairment and its treatment are an actual problem in hypertensive patients in everyday clinical practice. The paper describes a case of a female patient with hypertension and moderate cognitive impairment (MCI) successfully treated with Actovegin. The Montreal Cognitive Assessment was used to diagnose MCI and to evaluate the efficiency of therapy.

Keywords: hypertension; moderate cognitive impairment; Montreal Cognitive Assessment; Actovegin.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

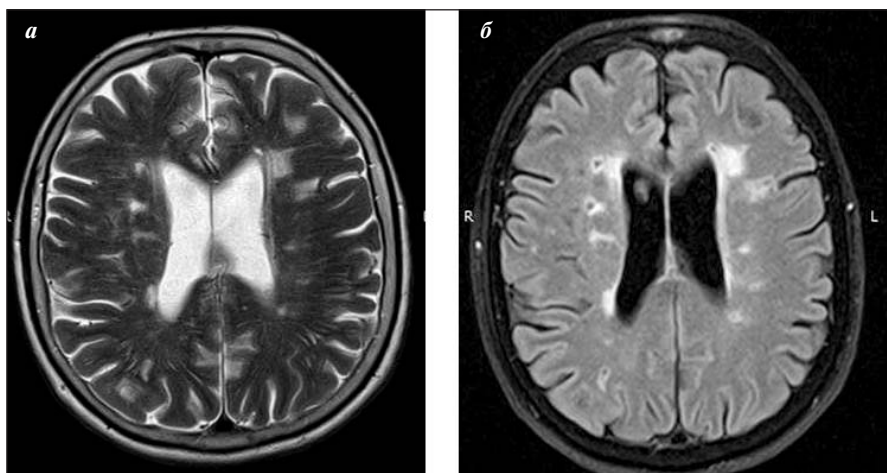
Артериальная гипертензия (АГ) – достоверный и независимый фактор риска развития расстройств когнитивных функций [1–3]. Частота встречаемости когнитивных нарушений (КН) у пациентов с АГ достигает 73,7% [4, 5]. Чаще у них выявляются легкие, реже – умеренные когнитивные нарушения (УКН) [4, 6]. Известно, что у 3–26% пациентов с УКН в течение года отмечается прогрессирование расстройств до степени деменции [7]. При работе врача с пациентами с АГ должна присутствовать особая настороженность в отношении нарушений высших мозговых функций [5]. Проведение нейропсихологического тестирования в повседневной клинической практике для выявления КН и оценки их структуры затруднено в связи с отсутствием включения обследования в стандарт ведения пациентов, недостатком времени на амбулаторном приеме у врача, а также невысоким уровнем их осведомленности о диагностических возможностях методик для оценки когнитивных функций. Адаптированные практические рекомендации по ведению больных с УКН были опубликованы в 2018 г. [8]. При УКН не доказана эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина [9, 10]. В подобных случаях препаратами выбора являются нейрометаболические и вазоактивные средства [10]. При КН вследствие АГ хорошо

зарекомендовал себя препарат Актовегин [5, 11]. Преимущество Актовегина перед плацебо после 6 мес терапии у пациентов с постинсультными УКН были продемонстрированы в ходе исследования ARTEMIDA, при этом стойкий терапевтический эффект сохранялся еще на протяжении полугода уже после отмены терапии [12].

Приводим клиническое наблюдение пациентки с АГ и УКН.

Больная С., 64 лет, учитель. Жалобы на снижение общей работоспособности, забывчивость, замедленность мышления, снижение внимания, которые стали мешать профессиональной деятельности в ситуациях, требующих быстрого переключения внимания.

Анамнез заболевания: жалобы на снижение концентрации внимания около 5 лет. Эпизоды их нарастания пациентка связывает с ухудшением течения АГ. Отмечала некоторое уменьшение выраженности жалоб после нормализации значительного артериального давления (АД) на фоне приема гипотензивных средств, которые принимала нерегулярно. Два года назад отметила появление забывчивости, снижение общей умственной работоспособности, появились затруднения в сложных видах профессиональной деятельности (пользование компьютером, интерактивными материалами). АГ в течение 15 лет с



МРТ головного мозга больной С.

а — T2ВИ, аксиальная проекция, срез на уровне боковых желудочков: множественные гиперинтенсивные очаги в субкортикальных и в области глубоких отделов полушарий головного мозга; б — T2-FLAIR, аксиальная проекция, срез на уровне боковых желудочков: множественные гиперинтенсивные очаги в субкортикальных отделах и в проекции глубоких отделов полушарий головного мозга, а также лакунарные кисты в глубоких отделах белого вещества полушарий головного мозга, окруженные зонами глиоза

максимальными значениями АД 220/130 мм рт. ст. («рабочее» АД 150/100 мм рт. ст.); 8 лет назад выявлена гиперхолестеринемия (общий холестерин — 6,1 ммоль/л). Другие заболевания отрицает. Объективно: соматический статус — АД 180/102 мм рт. ст., в остальном без особенностей. В неврологическом статусе: легкий псевдобульбарный синдром (ладонно-подбородочный рефлекс с двух сторон), двусторонняя пирамидная недостаточность (оживление сухожильных рефлексов, рефлекс Россолимо—Вендеровича с двух сторон), легкая статическая атаксия (неустойчивость в позе Ромберга). Проведено нейропсихологическое тестирование. Краткая шкала оценки психического статуса — 28 баллов (нет нарушений), «потеряно» по одному баллу в субтестах «Серийный счет» и «Память» при оценке воспроизведения (отмечался эффект «семантической» подсказки). Батарея тестов на лобную дисфункцию — 16 баллов (нет нарушений), «потеря» двух баллов в субтесте «Беглость речи». Тест рисования часов — 10 баллов (нет нарушений). Тест на тревогу (шкала самооценки Спилбергера) — умеренная ситуативная тревожность, депрессию (шкала Зунга) — нет нарушений, астению (шкала астенического состояния) — слабая астения. Монреальская шкала оценки когнитивных функций: 25 баллов (есть КН), «потеряно» по одному баллу в субтестах «Создание альтернирующего пути», «Внимание» (обратный цифровой ряд), «Беглость речи», 2 балла — в субтесте «Отсроченное воспроизведение» (отмечался эффект «семантической» подсказки).

У пациентки выявлен синдром УКН, по структуре — лобно-подкорковый вариант (включает нейродинамические, дизрегуляторные расстройства, нарушения памяти в виде трудностей в воспроизведении информации). Учитывая типичный для АГ лобно-подкорковый тип КН, характер их развития, неврологический статус, сосудистый характер расстройств высших мозговых функций практически не подвергался сомнению.

Клинический анализ крови — без особенностей, биохимический анализ крови — повышение уровня холестерина

(6,0 ммоль/л), остальные показатели в норме. Показатели коагулограммы — в норме. Не выявлено данных, свидетельствующих о наличии ВИЧ, гепатитов В и С, сифилиса. Уровни фолиевой кислоты, витамина В₁₂, гормонов щитовидной железы в крови — в норме. Дуплексное сканирование сосудов шеи — без стенозов и извитостей, признаки начального атеросклероза. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием: очаговые изменения в субкортикальных и глубоких отделах, лакунарные кисты в глубоких отделах белого вещества полушарий головного мозга, окруженные зонами глиоза, наиболее вероятно, сосудистого постишемического генеза, не накапливающие парамагнитный контрастный препарат, признаки расширения периваскулярных пространств (см. рисунок). У пациентки исключена нормотензивная гидроцефалия (по индексу Эванса, величине каллозального угла). Таким образом, установлено, что УКН носят сосуди-

стый характер, а причиной их развития является АГ.

Назначены гипотензивная (лозартан, гипотиазид, бисопролол), гиполипидемическая (аторвастатин) терапия и ацетилсалициловая кислота. После нормализации АД для симптоматической терапии КН проведен курс лечения Актовегином по следующей схеме: 10 мл (400 мг) внутривенно струйно в течение 14 дней с последующим приемом таблеток Актовегина в дозе 200 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 6 нед. Через 2 мес положительная динамика: менее выражены жалобы на забывчивость, меньше сложностей с переключением с одного вида деятельности на другой, нет значимых затруднений с профессиональной деятельностью. В неврологическом статусе нет существенных изменений. Монреальская шкала оценки когнитивных функций — 27 баллов (нет КН): «потеряно» по одному баллу в субтестах «Внимание» (обратный цифровой ряд), «Беглость речи», «Отсроченное воспроизведение» (отмечался эффект «семантической» подсказки). Таким образом, выявлены легкие КН, преимущественно нейродинамического характера, по результатам тестирования регрессировали дизрегуляторные расстройства, менее выражены нарушения способности к воспроизведению информации.

Обсуждение

АГ — один из основных факторов риска развития хронической ишемии головного мозга [13, 14]. Снижение когнитивных функций — ранний клинический признак АГ [5, 13]. У 73% пациентов среднего и пожилого возраста с длительностью АГ свыше 5 лет отмечаются легкие и умеренные КН [15]. Своевременная диагностика УКН является актуальной задачей. Монреальская шкала оценки когнитивных функций — эффективный способ их диагностики при АГ в повседневной клинической практике [5, 11]. В приведенном клиническом наблюдении она была с успехом применена с этой целью, когда другие методики не выявили нарушений, позволила оценить структуру КН, динамику после лечения.

В лечении КН при АГ первоочередной задачей является достижение нормального уровня АД [11, 16, 17]. Опыт исследователей подтверждает эффективность Актовегина у пациентов с сосудистыми УКН [13, 18]. Положительное влияние препарата на нарушенные познавательные функции продемонстрировано и в группе больных АГ [5, 19, 20]. Актовегин – препарат с полимодальным действием, обладающий антигипоксическим, антиоксидантным эффектом, действующий как нейро- и ангиопротектор. Эндотелиопротективный эффект препарата особенно актуален у пациентов с АГ, так как дисфункция эндотелия у них играет важную роль в развитии ишемии головного мозга. Полимодальность действия Актовегина описана в работах разных авторов [5, 13, 18]. Использование препаратов с множественными фармакологическими эффектами в лечении КН позволяет избежать полипрагмазии, что особенно важно для пациентов с низкой приверженностью терапии при использовании большого количества лекарственных средств. Выбор Актовегина для лечения УКН после коррекции показателей АД у больной из приведенного клинического наблюдения определялся данными научной литературы о его эффективности, полимодальностью действия препарата, особенно в

связи с известной из анамнеза низкой приверженностью пациентки приему лекарств.

Курс лечения Актовегином при УКН у пациентов с АГ не является строго регламентированным. При этом он должен быть достаточно длительным [5, 11, 13]. Сообщается, что клинически значимый эффект Актовегина проявляется через 3–4 нед его применения, поэтому целесообразно назначение препарата на период от 1 до 3 мес [5]. Схема лечения с назначением Актовегина внутривенно с последующим приемом его внутрь в таблетках неоднократно упоминалась в публикациях [5, 11]. Она с успехом была применена и в нашем случае.

Заключение

В повседневной клинической практике следует обращать пристальное внимание на состояние высших мозговых функций у пациентов с АГ, использовать простые и информативные методики для своевременной диагностики КН. Проведение лечения нейропротекторами после нормализации значений АД должно быть адекватным как по применяемым дозам препарата, так и по длительности курса терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Ruitenbergh A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and Gothenburg H-70 Study. *Dementia Geriatr Cogn Disord*. 2001 Jan-Feb; 12(1):33-9. doi: 10.1159/000051233
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-5. doi: 10.1016/S0140-6736(96)90608-X
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):735-41. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70537-3
- Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(4):19-23 [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(4):19-23 (In Russ.)].
- Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2013;(3):16-21 [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in hypertension. *Nervnye Bolezni*. 2013;(3):16-21 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27-33 [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment. *Neurology*. 2018 Aug 21;91(8):373-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000006042
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013 Sep; 203(3):255-64. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127811
- Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2015;(5):34-9 [Vakhnina NV. Cognitive impairment in hypertension. *Meditsinskii Sovet*. 2015;(5):34-9 (In Russ.)].
- Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017 May;48:1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
- Борискина ЛМ. Актовегин в терапии больных с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. Нервно-мышечные болезни. 2015;4(5):25-31 [Boriskina LM. Actovegin in the treatment of patients with cognitive impairment during chronic cerebral ischemia. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2015;4(5):25-31 (In Russ.)].
- Житкова ЮВ, Гаспарян АА, Хасанова ДР и др. Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):14-20 [Zhitkova YuV, Gasparyan AA, Khasanova DR, et al. Genetic and functional factors in the development of cognitive impairment in hypertension: A prospective study. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):14-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-14-20
- Старчина ЮА, Парфенов ВА. Память и другие когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией. Клиническая геронтология. 2004;(8):33-9 [Starchina YuA, Parfenov VA. Memory and other cognitive functions in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2004;(8):33-9 (In Russ.)].
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24; 352(9137):1347-51. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
- Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы. Consilium Medicum. 2009;11(2):55-61 [Levin OS. Cognitive impairment in the practice of the therapist: diseases of the cardiovascular system. *Consilium Medicum*. 2009;11(2):55-61 (In Russ.)].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

18. Сметнева НС, Голобородова ИВ, Попкова АМ и др. Терапия когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга в общеврачебной практике. *Российский медицинский журнал*. 2018;(7):15-22 [Smetneva NS, Goloborodova IV, Popkova AM, et al. Therapy of cognitive impairment in chronic cerebral ischemia in general practice. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2018;(7):15-22 (In Russ.)].

19. Остроумова ОД, Галеева НЮ, Первичко ЕИ. Коррекция когнитивных нарушений Актювегином у больных гипертонической болезнью. *Медицинский алфавит*. 2012;4(24):22-6 [Ostroumova OD, Galeeva NYu, Pervichko EI. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with hypertonic disease. *Meditsinskii Alfavit*. 2012;4(24):22-6].

20. Федорович АА, Соболева ГН. Коррек-

ция когнитивных нарушений препаратом Актювегин у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;23:30-8 [Fedorovich AA, Soboleva GN. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2015;23:30-8 (In Russ.)].

Хрулев А.Е., Шестакова Н.А., Клячева О.В., Колодкина А.О.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Нижний Новгород, Россия
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Патогенез и терапия диабетической, диализной и дефицитарной периферической полиневропатии

Дисметаболический и витаминный компоненты являются объединяющими патогенетическими звеньями в развитии диабетической, диализной и дефицитарной периферической полиневропатии (ПНП). Приведено клиническое наблюдение, в котором у пациентки 29 лет, длительное время страдающей сахарным диабетом 1-го типа и терминальной почечной недостаточностью, отмечалось развитие ПНП с выраженным невропатическим болевым синдромом. ПНП проявлялась двигательными, чувствительными и вегетативными нарушениями. У пациентки, находящейся на гемодиализе, выявлен дефицит витаминов В₁, В₆ и В₉. Комплексная терапия, включающая антигипоксанты (депротеинизированный гемодериват крови), антиоксиданты (тиоктовая кислота) и витамины В₁, В₆, В₉ и В₁₂, привела к существенному снижению полиневропатического болевого синдрома. Обсуждаются вопросы лечения диабетической, диализной и дефицитарной ПНП с учетом наличия коморбидной патологии и возможных противопоказаний.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; диализная полиневропатия; дефицитарная полиневропатия; депропротеинизированный гемодериват крови; тиоктовая кислота; витамины.

Контакты: Алексей Евгеньевич Хрулев; alexey_khrulev@mail.ru

Diabetic, dialysis-, and deficiency-related peripheral polyneuropathy: pathogenesis and therapy

Khrulev A.E., Shestakova N.A., Klyacheva O.V., Kolodkina A.O.

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005

Dysmetabolic and vitamin components are the unifying pathogenetic mechanisms in the development of diabetic, dialysis-, and deficiency-related peripheral polyneuropathy (PNP). The paper describes a clinical case of a 29-year-old female patient who has had type 1 diabetes mellitus and end-stage renal failure for a long time and developed PNP with obvious neuropathic pain syndrome. PNP was manifested by motor, sensory, and autonomic disorders. The patient on hemodialysis was found to have vitamin B₁, B₆, and B₉ deficiencies. Combination therapy, including antihypoxants (a deproteinized calf blood extract), antioxidants (thioctic acid), and vitamins B₁, B₆, B₉, and B₁₂, led to a substantial reduction in polyneuropathic pain syndrome. The issues of treatment for diabetic, dialysis- and deficiency-related PNP are discussed, by taking into account the presence of comorbidity and possible contraindications.

Keywords: *diabetic polyneuropathy; dialysis-related polyneuropathy; deficiency-related polyneuropathy; deproteinized calf blood extract; thioctic acid; vitamins.*

Contact: *Alexey Evgenyevich Khrulev; alexey_khrulev@mail.ru*

Периферическая полиневропатия (ПНП) при сахарном диабете (СД), программном гемодиализе (ПГД) развивается вследствие дисметаболических нарушений, а также дефицита витаминов группы В. Дисметаболические и дефицитарные состояния приводят к развитию ПНП при недостаточности питания, алкоголизме, заболеваниях печени, гипотиреозе. Также метаболические расстройства и недостаток витаминов отмечаются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, голодании, дистрофии беременных, а также при заболеваниях внутренних органов (СД, заболеваниях почек, печени, щитовидной и паращитовидных желез, патологии гипофиза, надпочечников и др.) [1, 2].

Приводим собственное наблюдение, в котором в развитии ПНП играли роль метаболические нарушения, дефицит витаминов и последствия диализа.

Пациентку Т., 29 лет, беспокоили выраженные простреливающие, жгучие боли в конечностях, преимущественно в ногах, слабость в ногах, невозможность самостоятельно ходить (перемещается в кресле-каталке), общая утомляемость, нарушения сердечного ритма, незначительные подъемы артериального давления (АД), нарушения потоотделения.

Из анамнеза известно, что с 8 лет страдает СД 1-го типа, тяжелого течения. Заболевание осложнилось развитием диабетической нефропатии с исходом в нефросклероз и хро-

ническую болезнь почек (ХБП), диабетической пролиферативной ретинопатии сетчатки обоих глаз. С февраля 2008 г. в связи с нарастанием почечной патологии потребовались экстракорпоральные методы проведения детоксикации. На момент консультации пациентка получала адекватную заместительную почечную терапию методом ПГД 3 раза в неделю по 4 ч. Переносимость ПГД удовлетворительная. С ноября 2012 г. параллельно с ухудшением общего самочувствия и соматического статуса она впервые описывает появление неврологических жалоб в виде чувствительных (онемение, покалывание) и вегетативных (сухость кожных покровов) нарушений в дистальных отделах конечностей. Невропатический болевой синдром (преимущественно в нижних конечностях) постепенно принял постоянный прогрессирующий характер и сопровождался в последнее время жгучими, стреляющими («как удар электрическим током») болями, спонтанными ощущениями холода и «покалывания иголками». Стали отмечаться неболевые сенсорные феномены (стягивающие ощущения, онемение, зябкость, зуд, парестезии). Спонтанные и стимулозависимые боли, преимущественно дистальной локализации, усиливались в ночное время, нарушали сон пациентки. Появились нарушения сердечного ритма и потоотделения.

В неврологическом статусе определялись легкий верхний вялый парализованный дистальных отделов, выраженный вялый нижний парализованный, утрата способности стоять и ходить без посторонней поддержки (пациентка передвигается с помощью инвалидного кресла). Отмечалась гипестезия всех видов чувствительности по полиневропатическому типу (по типу «гольфов» и «перчаток»), выраженное симметричное снижение сухожильных и периостальных рефлексов с рук и выпадение — с ног. Наблюдались тактильная, кинезио-генная и температурная аллодиния, динамическая гипералгезия, а также гиперпатия преимущественно дистальных отделов ног. Регистрировались сухость кожных покровов, тахикардия покоя, судомоторные нарушения, хейлит, дерматоз. По числовой шкале боль оценивалась пациенткой как выраженная (8 баллов).

При электронейромиографии и исследовании вегетативных кожных симпатических потенциалов (ВКСП) определялись грубые нарушения в виде удлинения латентных периодов и снижения амплитуды потенциалов действия, снижение скорости распространения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам, изменение параметров ВКСП.

Из дополнительных лабораторных методов для оценки витаминного статуса исследовали уровни витаминов группы В (В₁, В₆, В₉) в плазме крови пациентки методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием аппарата LC-20 Prominace (Shimadzu, Япония). Забор крови проводился непосредственно перед процедурой ПГД. Уровень витамина В₁ (тиамина гидрохлорида) в сыворотке крови пациентки был снижен до 0,23 нг/мл (референтные значения 1,7–11,4 нг/мл), уровень витамина В₆ (пиридоксаль-5-фосфата) — до 1,72 нмоль/мл (13–215 нмоль/л), витамина В₉ (5-метилтетрагидрофолат) — до 0,03 нмоль/л (0,25–0,50 нмоль/л).

Все вышеперечисленное позволило сформулировать клинический диагноз: основное заболевание — СД 1-го типа, тягелого течения, декомпенсированный. Диабетическая микроангиопатия: пролиферативная ретинопатия, диабетическая нефропатия с исходом в нефросклероз. ХБП стадии 5d, корригируемая ПГД. ПНП смешанного генеза. Диабетическая периферическая ПНП, дистальный симметричный тип, моторно-

сенсорно-вегетативная форма. Автономная диабетическая ПНП, кардиоваскулярная форма, нарушение функции потовых желез. Диализная ПНП. Дефицитарная ПНП (тиамин, пиридоксин, фолиеводефицитная). Хронический выраженный невропатический болевой синдром.

Осложнения основного заболевания: анемия легкой степени тяжести, смешанного генеза, артериальная гипертензия III стадии, риск 4.

Этиотропная инсулинотерапия диабетического компонента ПНП на момент осмотра (по заключению эндокринолога) коррекции не требовала. Патогенетическую терапию метаболических, микроциркуляторных и дефицитарных нарушений проводили с использованием антигипоксантов (депротеинизированный гемодериват крови, 2000 мг/сут), антиоксидантов (тиоктовая кислота, 600 мг/сут) и витаминов (В₁ — 300 мг/сут, В₆ — 180 мг/сут, В₉ — 5 мг/сут, В₁₂ — 1000 мкг/сут). От коррекции болевого синдрома с помощью препаратов для лечения невропатической боли решено было воздержаться в связи с наличием большого количества сопутствующей патологии, в том числе терминальной ХБП, а также кардиоваскулярной формы вегетативной диабетической ПНП. Через 3 нед проводимого лечения пациентка отметила значительное уменьшение выраженности невропатического болевого синдрома (по цифровой шкале интенсивности боли — 3,5 балла), улучшился ее сон. Двигательные нарушения сохранились в прежнем объеме.

Обсуждение

СД считается неинфекционной эпидемией XXI в. Диабетическая ПНП и нефропатия являются грозными осложнениями данной патологии. Диабетическая ПНП развивается приблизительно у 30–60% больных СД, из них около 10–30% испытывают боль [3, 4]. Хроническая невропатическая боль наблюдается у 8–26% больных СД [5, 6]. Диабетическая нефропатия является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности в развитых странах мира. В США, Германии, Японии диабетическая нефропатия занимает первое место в структуре диализной службы, достигая 35–45% [7]. В Российской Федерации наблюдается тенденция к увеличению числа больных с хроническими заболеваниями почек, в том числе с терминальной стадией ХБП, требующей проведения заместительной почечной терапии. По последним данным регистра Российского диализного общества (2015), в нашей стране заместительную почечную терапию получают 44 136 пациентов, более 75% из них находятся на ПГД.

В описанном клиническом случае у пациентки с длительным диабетическим анамнезом, терминальной стадией ХБП, корригируемой ПГД, с 2012 г. постепенно нарастала клиническая картина ПНП. Наравне с чувствительными нарушениями отмечались выраженные периферические двигательные расстройства. Данный факт, по-видимому, не характерен для изолированной диабетической ПНП и свидетельствует о смешанном, в том числе диализном, и дефицитарном характере ПНП. О смешанном характере ПНП в данном клиническом примере также свидетельствует вовлечение в патологический процесс верхних конечностей, потеря всех видов чувствительности, а не только болевой и температурной.

Диабетическая и диализная ПНП являются яркими примерами дисметаболических ПНП с дефицитарным компонентом [8]. Считается, что дефицитарные ПНП не имеют

специфических клинических признаков, а к неврологическим нарушениям может приводить дефицит практически любого витамина [9, 10]. В приведенном клиническом случае на ранней стадии развития ПНП доминировали расстройства чувствительности (парестезии, дизестезии) и вегетативные нарушения. Позднее присоединились двигательные расстройства и системные проявления в виде снижения массы тела, анемии, астении, хейлита и дерматоза. Наличие системных проявлений у пациентки также свидетельствует о наличии ПНП смешанного характера с дефицитарным компонентом.

В патогенезе диабетической невропатии особое внимание уделяется неферментативному взаимодействию глюкозы с белками, нуклеотидами и липидами, что приводит к образованию конечных продуктов избыточного гликирования и их накоплению в нервных стволах. В результате происходят нейрональная дезинтеграция, нарушение репаративных механизмов, повреждение структуры миелина и тубулина, развитие диабетической невропатии [11].

Поражение проводников поверхностной чувствительности у пациентки с СД определило развитие невропатического болевого синдрома. В свою очередь, повреждение волокон глубокой чувствительности увеличило у нее риск развития диабетической стопы, а развитие диабетической автономной ПНП (в особенности развитие кардиоваскулярной формы диабетической невропатии) вследствие поражения вегетативных волокон повысило риск летального исхода.

Одним из защитных механизмов, препятствующих накоплению промежуточных продуктов обмена глюкозы при СД, является активация тиамин-зависимого фермента транскетолазы. Коррекция дефицита тиамина позволяет значительно увеличить активность транскетолазы, ингибировать процессы гликирования, оптимизировать метаболизм глюкозы и уменьшить явления диабетической невропатии. Кроме дефицита витамина В₁, пациенты с СД имеют более низкие концентрации витаминов В₆ и В₁₂, что также необходимо учитывать в комплексном лечении диабетической невропатии [12, 13].

Дефицит витаминов у больного, находящегося на гемодиализе, может быть объяснен особенностью диеты «по-

чечных» больных, нарушениями всасывания витаминов в пищеварительном тракте, уремической анорексией, а также потерями во время самой процедуры ПГД [14, 15]. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД, им необходимо назначать водорастворимые витамины ежедневно или после каждой процедуры ПГД. В последнем случае обсуждается возможность назначения витамина В₁ (100 мг), витамина В₆ (60 мг), витамина В₁₂ (2,5 мг) и витамина С (0,5 г) [16, 17].

Лабораторное исследование витаминного профиля плазмы крови пациентки показало выраженное снижение уровней витаминов В₁, В₆ и В₉.

Лечение диабетической и диализной ПНП должно быть направлено как на метаболические, так и на сосудистые нарушения. Согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи в России с этой целью возможно использование тиоктовых кислот (600 мг/сут), депротенинизированного гемодеривата (2000 мг/сут) и витаминов группы В [18]. К препаратам с антиоксидантной и антигипоксантной активностью принято относить тиоктовые кислоты и гемодериват крови телят. Результаты метаанализов и клинических исследований при диабетической ПНП подтвердили их эффективность (при использовании в течение 3 нед и более) в дозе 600 мг/сут (для тиоктовых кислот) и 2000 мг/сут (для гемодеривата крови телят) [18, 19]. Последний как антигипоксант в условиях диабетической и диализной ПНП реализует три основных эффекта: метаболический, нейропротекторный и микроциркуляторный [20].

Заключение

Таким образом, при обследовании больных, страдающих СД и находящихся на ПГД, важно помнить о возможном развитии у них ПНП с дисметаболическим и дефицитарным компонентом. Патогенетическое лечение диабетической и диализной невропатии с использованием антиоксидантов (тиоктовых кислот), антигипоксантов (гемодериват крови телят) и витаминов группы В может быть эффективно для уменьшения невропатического болевого синдрома у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Береговский ВБ, Храминин ВН, Демидова ИЮ, и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *Анналы неврологии*. 2015;(1):60-8 [Beregovskiy VB, Khramilin VN, Demidova IYu, et al. Diabetic distal polyneuropathy. Review of current recommendations. *Annaly Nevrologii*. 2015;(1):60-8 (In Russ.)].
2. Григорьева ВН, Гузанова ЕВ, Мухин ВВ. Энцефалопатия Вернике, центральный понтинный миелинолиз и полиневропатия у больных с неукротимой рвотой беременных (hyperemesis gravidarum). *Неврологический журнал*. 2016;3(21):131-41 [Grigor'yeva VN, Guzanova EV, Mukhin VV. Wernicke's encephalopathy, central pontine myelinolysis and polyneuropathy in patients with unrestrained vomiting of pregnant (hyperemesis gravidarum). *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2016;3(21):131-41 (In Russ.)].
3. Tavakoli M, Malik RA. Management of painful diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(17):2969-78. doi: 10.1517/14656560802498149
4. Martyn C, Hughes R. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;4(62):310-8.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetics. *Diabetes Care*. 2006;29:1518-22. doi: 10.2337/dc05-2228
6. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:976-82. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01271.x
7. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(1 Suppl 1):1-320.
8. Левин ОС. Полиневропатии. Москва: Медицинское информационное агентство; 2006. 491 с. [Levin OS. *Polinevropatii* [Polyneuropathy]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2006. 491 p. (In Russ.)].
9. Sutarnartpong P, Muengtaweepongsa S, Kulkantarakorn K, Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis in hyperemesis gravidarum. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4(1):39-54. doi: 10.4103/0976-3147.105608
10. Zara G, Codemo V, Palmieri A, et al. Neurological complications in hyperemesis gravidarum. *Neurol Sci*. 2012;33(1):133-5. doi: 10.1007/s10072-011-0660-y

11. Котова ОВ, Акарачкова ЕС. Диабетическая автономная полиневропатия. Журнал неврологии и психиатрии. 2017;117(2):169-73 [Kotova OV, Akarachkova ES. Diabetic autonomic polyneuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii*. 2017;117(2):169-73 (In Russ.)].
12. Камчатнов ПР. Применение витаминов группы В в неврологической клинике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(9):105-11 [Kamchatnov PR. Use of B vitamins in the neurological clinic. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(9):105-11 (In Russ.)].
13. Ahn HJ, Min KW, Cho YO. Assessment of vitamin B (6) status in Korean patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutr Res Pract*. 2011;5(1):34-9. doi: 10.4162/nrp.2011.5.1.34
14. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology*. 2014;44:184-93. doi: 10.1016/j.neuro.2014.06.014
15. Chillon J-M, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1606-14. doi: 10.1093/ndt/gfv315
16. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017;20:1-112 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. *Sakharnyy Diabet*. 2017;20:1-112 (In Russ.)].
17. Головачева ВА, Парфенов ВА. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией: современные рекомендации по диагностике и лечению, возможности фармакотерапии. Медицинский совет. 2015;18:24-9 [Golovacheva VA, Parfenov VA. Maintaining patients with diabetic polyneuropathy: current recommendations for diagnosis and treatment, the possibility of pharmacotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;18:24-9 (In Russ.)].
18. Каратаева НВ. Современные взгляды на назначение витаминов пациентам, получающим лечение программным гемодиализом. Нефрология и диализ. 2010;12(4):242-8 [Karatayeva NV. Modern views on the appointment of vitamins to patients receiving programmed hemodialysis. *Nefrologiya i Dializ*. 2010;12(4):242-8 (In Russ.)].
19. Fouque D, Vennegar M, ter Wee P, et al. EBPG guidelines on nutrition 4: recommendation for vitamins, minerals and trace elements administration in MHD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):62-70.
20. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, et al. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2009;32:1479-84. doi: 10.2337/dc09-0545

Крицкая С.И., Кипкаева О.В.
 ООО «МЦ «Доктор Плюс», Екатеринбург, Россия
 620144, Екатеринбург, ул. Куйбышева, 10

Диабетическая полиневропатия: эффективность длительного лечения (случай из практики)

Диабетическая полиневропатия — частое осложнение сахарного диабета, иногда являющееся его первым симптомом. Лечение полиневропатии в клинической практике проводится не всегда, часто не в полном объеме, носит эпизодический и эмпирический характер. Редко отмечается полный регресс симптомов. Представлено собственное наблюдение пациента, получавшего, помимо эффективного лечения сахарного диабета, повторные курсы полноценной патогенетической терапии в течение 2 лет. Это позволило достигнуть практически полной и стойкой ремиссии при исходно тяжелой выраженности диабетической полиневропатии.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия; патогенетическая терапия; стойкая ремиссия.

Контакты: Светлана Ивановна Крицкая; krickaya1971@mail.ru

Diabetic polyneuropathy: efficiency of long-term treatment (a case report)

Kritskaya S.I., Kipkaeva O.V.
 ООО “Doctor Plus Medical Center”, Yekaterinburg, Russia
 10, Kuibyshev St., Yekaterinburg 620144

Diabetic polyneuropathy is a common complication of diabetes mellitus, sometimes being its first symptom. The treatment of polyneuropathy is not always performed in clinical practice, often not in full, is episodic and empirical. A complete regression of symptoms is rarely observed. The authors give their own observation of a patient. In addition to effective treatment for diabetes mellitus, the patient received repeated courses of adequate pathogenetic therapy during 2 years. This could achieve almost complete and stable remission in the presence of severe diabetic neuropathy at baseline.

Keywords: diabetic polyneuropathy; pathogenetic therapy; stable remission.

Contact: Svetlana Ivanovna Kritskaya; krickaya1971@mail.ru

Диабетическая периферическая невропатия (ДПН) — комплекс клинических и субклинических синдромов, возникающих вследствие диффузного поражения двигательных, чувствительных и автономных нервных волокон как осложнения сахарного диабета (СД). ДПН, особенно ее болевая форма (БДПН), ухудшает трудоспособность и качество жизни пациентов, способствует усилению тревоги, депрессии, нарушений сна [1]. Наличие ДПН ассоциировано с повышением риска развития язв стопы и 15-кратным ростом риска ампутации нижних конечностей и инвалидизации [2, 3]. ДПН является предиктором развития ретинопатии, нефропатии и более высокой смертности пациентов [4, 5]. По данным российского регистра СД, ДПН выявлена в среднем у 33,6% больных СД 1-го типа и у 18,6% больных СД 2-го типа [2]. Диагноз ДПН основывается на неврологическом обследовании и обычно не требует сложных специальных методов исследования [4]. Несмотря на это в ряде случаев он выставляется достаточно поздно, что существенно затрудняет лечение этих пациентов и ограничивает их полноценное восстановление. Клиническая картина БДПН иногда является первым специфичным симптомом осложнений диабета и предшествует постановке диагноза СД [6].

Клинические проявления ДПН складываются из негативных и позитивных симптомов [4, 7]. Часто болевой синдром становится ведущим в клинической картине. Боль при ДПН — невропатическая, жгучего, изнуряющего характера, с аллодиниями, парестезиями, гипералгезией [7, 8]. Основные механизмы формирования болевого синдрома при ДПН: сенситизация ноцицепторов и С-волокон, эктопическая спонтанная активность поврежденных и регенерирующих волокон, эфаптическая передача импульсов при контакте соматосенсорных и болевых волокон, а также центральная сенситизация [9]. Патогенез ДПН мультифакторный, поэтому лечение должно быть комплексным: оптимизация контроля глюкозы, блокирование патологических путей метаболизма [1]. В качестве патогенетической терапии в нашей стране широко используются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК) [5]. Терапию рекомендуют начинать с внутривенного введения АЛК в дозе 600 мг, затем применяют таблетированные формы препарата. Еще одним патогенетически обоснованным препаратом в лечении ДПН является Актовегин. Его эффективность показана в 2008 г. в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании «Актовегин в срав-

нении с плацебо у пациентов с диабетической полиневропатией» [10]. Пациенты (n=281) получали Актонегин в дозе 2000 мг/сут в виде внутривенных инфузий 20 дней, затем переходили на пероральный прием препарата в дозе 1800 мг в день в течение 140 дней (группа плацебо – 286 пациентов). Симптомы ДПН оценивали с помощью Шкалы общей оценки симптомов (Total Symptom Score – TSS), порога вибрационной чувствительности, выраженности сенсорной симптоматики с помощью шкалы NIS-LL. По всем шкалам наблюдалась достоверная разница динамики в группах. Помимо патогенетической терапии, к лечению пациентов с ДПН с невропатической болью добавляют антиконвульсанты и антидепрессанты [8, 9, 11, 12]. В целом лечение пациентов с ДНП должно проводиться длительно, однако кратность и длительность курсов четко не регламентированы [13]. Редко удается достигнуть полного регресса симптоматики [10]. Приведем собственное клиническое наблюдение пациента, проходившего повторные курсы патогенетической терапии согласно имеющимся рекомендациям практически непрерывно в течение 2 лет.

Пациент М., 1983 г. р., наблюдается в медицинском центре «Доктор Плюс» с декабря 2016 г. С июля 2016 г. предъявлял жалобы на болезненные судороги в ногах в ночное время, онемение в кистях, общую слабость. Обращался к неврологу по месту жительства, наблюдался с диагнозами «шейный остеохондроз», «синдром ночных акропарестезий». Проводилось лечение (физиопроцедуры, массаж, витамины группы В) – без эффекта. В декабре 2016 г. обратился к неврологу медицинского центра «Доктор Плюс» с жалобами на жгучие, «простреливающие» боли в стопах, большие в ночные часы, интенсивностью до 8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), онемение и умеренные жгучие боли в кистях рук, общую слабость, запоры, частую тошноту, избыточную жажду. Похудел на 5 кг за 4 мес. Пациент в ясном сознании, астеничен. Наблюдается сухость кожных покровов. АД – 110/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 88 ударов в 1 мин. Черепно-мозговые нервы без особенностей. Выявляются гипалгезия, аллодиния на стопах и кистях по типу «перчаток» и «носков», снижение вибрационной чувствительности до 9 с с лодыжки с двух сторон (камертон 128 Гц), снижение ахилловых рефлексов, сохранность суставно-мышечного чувства. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. При проведении анализов: глюкоза крови – 25 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 10,5%. При электроэнцефалографии (ЭНМГ) выявлено: снижение амплитуды М-ответа по большеберцовым нервам до 4,9 мВ справа и 3,0 мВ слева (норма >5,8 мВ) и по малоберцовым нервам – 0,9 и 2,1 мВ соответственно (норма >2,6 мВ); удлинение латенции М-ответа по большеберцовым нервам; снижение амплитуды сенсорного ответа по малоберцовым и икроножным нервам (4–6 мкВ, норма >10 мкВ); снижение скорости распро-

странения возбуждения (СРВ) по эфферентным и афферентным волокнам большеберцового и малоберцового нервов (34–38 м/с, норма >40 м/с). Заключение: признаки сенсорной аксонально-демиелинизирующей полиневропатии нижних конечностей. Признаков периферической вегетативной недостаточности клинически и по данным кардиоинтервалографии не наблюдалось. Был проконсультирован эндокринологом, поставлен диагноз: СД 1-го типа, впервые выявленный? Пациент направлен на госпитализацию в эндокринологическое отделение в неотложном порядке.

После выписки из стационара и назначения инсулинотерапии вновь обратился к неврологу с прежними жалобами. Была назначена терапия: АЛК (тиоктацид) 600 мг внутривенно капельно (всего 15), затем 600 мг утром внутрь 3 мес. Актонегин 1200 мг внутривенно капельно (всего 15), затем 400 мг 3 раза в день 6 мес, келтикан комплекс 1 таблетка в сутки 40 дней. Помимо этого пациент получал базовую терапию препаратами инсулина; гликемия 5,8–7,7 ммоль/л в течение суток. Уже через 2 нед значительно уменьшилась выраженность невропатических болей – до 4 баллов по ВАШ, улучшился сон, повысилось качество жизни. Через 6 мес восстановилась исходная масса тела. Боли в ногах уменьшились до 2–3 баллов по ВАШ, стали непостоянными, регрессировали «стреляющие» и приступообразные боли. По опроснику DN4 также было отмечено достоверное уменьшение уровня невропатической боли. Повторная ЭНМГ выявила значимую положительную динамику в виде увеличения амплитуды М-ответов по большеберцовым нервам до 5,9 мВ справа и 4,8 мВ слева (норма >5,8 мВ) и по малоберцовым нервам – 1,3 и 2,8 мВ соответственно (норма >2,6 мВ), а также амплитуды ответов сенсорных волокон (7–8 мкВ; норма >10 мкВ), увеличения СРВ по сенсорным и моторным волокнам (38–44 м/с; норма >40 м/с). В дальнейшем пациент получил три повторных курса данной терапии в течение 2 лет. К концу 2-го года наблюдения болевой невропатический синдром полностью регрессировал, сохранялись лишь эпизодические ощущения онемения в стопах в периоды медикаментозной гипогликемии. Полностью нормализовались сон, переносимость физических нагрузок, повысилось качество жизни пациента.

Данное наблюдение позволяет предполагать целесообразность дальнейшего исследования эффективности пролонгированных курсов патогенетической терапии у больных с ДНП с целью максимального восстановления функционального состояния и качества жизни пациентов. Вероятно, непрерывное лечение в течение достаточно длительного времени (1–2 года) у пациентов с тяжелой ДНП окажется более прогностически эффективным. Оправдана, на наш взгляд, разработка единых протоколов патогенетического лечения данной категории больных для врачей различных специальностей (неврологов, эндокринологов, терапевтов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24:1069-78. doi: 10.2337/diacare.24.6.1069
2. Баринов АН, Новосадова МВ. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: кли-

- нические проявления, диагностика и лечение. Фарматека. 2010;(12):46-52 [Barinov AN, Novosadova MV. Vegetative neuropathy in diabetes mellitus: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2010;(12):46-52 (In Russ.)].
3. IDF Clinical Practice Recommendations on

- the Diabetic Foot – 2017. A guide for healthcare professionals. Available from: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/124-diabetic-foot-screening-pocket-chart.html>
4. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes

- Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-54. doi: 10.2337/dc16-2042
5. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am.* 2004;88:947-99. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.009
6. Левин О, Ильясова Ф. Диабетическая вегетативная невропатия. *Врач.* 2011;(8):5-11 [Levin O, Ilyasova F. Diabetic autonomic neuropathy. *Vrach.* 2011;(8):5-11 (In Russ.)].
7. Apfel SC, Asbury AK, Bril V, et al. Hoc Panel on Endpoints for Diabetic Neuropathy Trials. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci.* 2001;189:3-5. doi: 10.1016/S0022-510X(01)00584-6
8. Данилов АБ. Фармакотерапия болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Лечащий врач.* 2009;(4):72-6 [Danilov AB. Pharmacotherapy of pain in diabetic polyneuropathy. *Lechashchii Vrach.* 2009;(4):72-6 (In Russ.)].
9. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(1):2-8. doi: 10.1002/dmrr.360
10. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(1):52-7. doi: 10.1002/dmrr.817
11. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol.* 2008;8:33. doi: 10.1186/1471-2377-8-33
12. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al. CAPSS-141 Study Group. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology.* 2004;63:865-73. doi: 10.1212/01.WNL.0000137341.89781.14
13. Строков ИА, Зиновьева ОЕ, Ахметжанова ЛТ, Яхно НН. Активация процессов регенерации и реиннервации при диабетической полиневропатии. *Доктор.Ру.* 2008;(4):16-22 [Strokov IA, Zinov'eva OE, Akhmetzhanova LT, Yakhno NN. Activation of the processes of regeneration and reinnervation in diabetic polyneuropathy. *Doktor.Ru.* 2008;(4):16-22 (In Russ.)].

Овсяук М.В.

КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева»,
консультативно-диагностическая поликлиника, Хабаровск, Россия
680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

Клинический опыт терапии когнитивных нарушений при сахарном диабете (случай из практики)

Когнитивные нарушения (КН) – наиболее частое осложнение при сахарном диабете (СД). В свою очередь, КН, особенно на недементных (ранних) стадиях, могут сопровождаться эмоциональными, поведенческими и психотическими нарушениями, что существенно отражается на течении когнитивных функций и снижает общие адаптивные возможности пациентов. КН могут приводить к деменции, которая существенно снижает качество жизни не только больного, но и окружающих его лиц, повышая инвалидизацию населения. В статье отражены вопросы этиологии и патогенеза изменений в органах и тканях при длительном течении СД, а также изменения в нервно-психической сфере у пациента с КН, проведена оценка лечебного действия, эффективности применения Актювегина в дозе 1200 мг/сут в течение 3 мес в лечении КН при СД на основании результатов нейропсихологического исследования.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая энцефалопатия; когнитивные нарушения.

Контакты: Мария Васильевна Овсяук; mari.neuro@mail.ru

Clinical experience in the treatment of cognitive impairment in diabetes mellitus (a case report)

Ovsyuk M.V.

*Consultative and Diagnostic Polyclinic, Professor S.I. Sergeev Territorial Clinical Hospital One, Khabarovsk, Russia
9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009*

Cognitive impairment (CI) is the most common complication of diabetes mellitus (DM). In turn, CI may be accompanied by emotional, behavioral, and psychotic disorders, especially at non-dementia (early) stages, which considerably affects the course of cognitive functions and reduces the overall adaptive capacities of patients. CN can lead to dementia that significantly reduces quality of life not only in the patient, but also his/her milieu, by increasing the disability rates of the population. The paper deals with the etiology and pathogenesis of changes in organs and tissues in the long-term course of DM, as well as alterations in the neuropsychological sphere in a diabetic patient; it also evaluates the therapeutic effect of Actovegin and its efficacy, when given at a dose of 1200 mg/day for 3 months when treating CI in the presence of DM, by using the results of a neuropsychological investigation.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic encephalopathy; cognitive disorders.

Contact: Maria Vasilyevna Ovsyuk; mari.neuro@mail.ru

Сахарный диабет (СД) наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваний населения работоспособного и пожилого возраста. К сожалению, длительное течение СД приводит к огромному количеству осложнений, поскольку органами-мишенями становятся почки, сетчатка глаз, сосуды и нервная система. По данным ВОЗ, в структуре осложнений со стороны нервной системы диабетическая энцефалопатия занимает большую часть (60%). Первые упоминания о связи между когнитивными нарушениями (КН) и СД встречаются в 1922 г., сам термин «диабетическая энцефалопатия» в нашей стране был введен в 50-е годы прошлого столетия [1].

В основе патогенеза диабетической энцефалопатии лежат повышенная проницаемость сосудистой стенки, на-

рушение липидного обмена со склонностью к образованию атеросклеротических бляшек в сосудах, нарушения углеводного обмена, кетоацидоз, что затрудняет проведение нормального возбуждения по нервному волокну, разрушает миелиновую оболочку нервов, способствует накоплению свободных радикалов и последующей гибели клеток [1].

Одна из главных неврологических позиций в оценке состояния пациента с СД – выявление КН. Именно выраженность последних оказывает непосредственное влияние на уровень повседневной активности, общую работоспособность, социальную адаптацию пациента и в целом на уровень жизни.

На сегодняшний день доказано прямое влияние неконтролируемой гипергликемии на когнитивные функции.

Ряд исследований показал сочетание СД 2-го типа и КН как самое частое осложнение, выявляемое среди пациентов в возрасте 60 лет и старше. У 18–20% исследуемых в этом возрасте выявляется СД 2-го типа, а у 25% – КН, из них у 6% – деменция и у 19% – умеренные когнитивные нарушения (УКН). [2, 3]. Распространенность СД 2-го типа растет. В 2000 г. число больных СД в мире составило 171 млн человек (2,8%), в 2013 г. – 382 млн, к 2035 г. эксперты Всемирной диабетической федерации (IDF) прогнозируют увеличение числа больных на планете на 55% – до 592 млн человек [4].

Субъективные КН характеризуются наличием у пациентов когнитивных жалоб (на снижение памяти или рассеянность), однако при формальном нейропсихологическом исследовании у них не выявляется отклонений от возрастной нормы. У лиц молодого и среднего возраста наличие когнитивных жалоб часто объясняется аффективными расстройствами [5].

Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) носят преимущественно нейродинамический характер; уменьшается скорость обработки информации, возникают сложности при переключении с одного вида деятельности на другой, отмечается снижение оперативной памяти [6].

УКН – когнитивные расстройства с более выраженными нарушениями, с возможным исходом в деменцию, но также выявляемые при обычном физиологическом возрастном когнитивном снижении [6].

Тяжелые КН расцениваются как деменция. Термин «деменция» обозначает выраженный когнитивный дефицит, поражение головного мозга, приводящее к стойкому нарушению повседневной активности [7].

Как известно, Актовегин – это депротенинизированный гемодериват, получаемый из крови телят путем ультрафильтрации, в его состав входят низкомолекулярные соединения с молекулярной массой до 5000 Да: это аминокислоты, олигосахариды, гликолипиды, электролиты. Способность актовегина повышать утилизацию кислорода объясняет его антигипоксантажное действие, повышает энергосберегающие свойства клеток, предотвращая оксидантный стресс, стабилизируя мембрану клеток, повышая выживаемость нейронов в условиях гипоксии. В многочисленных исследованиях препарат проявил также инсулиноподобное действие, что особенно ценно для терапии пациентов с СД [5, 8, 9].

Приводим клиническое наблюдение. Нами была отобрана пациентка с длительным течением СД с недементными КН, которому проведены исследования когнитивных функций (КШОПС, БТЛД, исследование беглости речи методом ассоциаций, тест «рисования» часов, тест «5 слов» с непосредственным и отсроченным воспроизведением, тест соединения цифр и букв) и исследование нервно-психических расстройств (шкала Бека, шкала Спилбергера) [5, 10]. Исследования КН и некогнитивных нарушений проводились до назначения препарата (Актовегина) и непосредственно после его длительного приема в дозе 400 мг 3 раза в сутки, продолжительностью 3 мес.

Пациентка М., 1950 г.р., обратилась на консультацию в плановом порядке. Предъявляет жалобы на головные боли, эпизоды неустойчивости в пространстве, забывчивость, общую усталость.

Из анамнестических данных: страдает СД свыше 30 лет (с эпизодами гликемии до 20,0 ммоль/л, находится на инсулинотерапии совместно с сахароснижающими таблетирован-

ными препаратами), артериальной гипертензией с максимальными значениями артериального давления до 190/90 мм рт. ст. Контроль давления проводит по требованию («Когда мне плохо»), прием гипотензивных препаратов ведет на постоянной основе. При визуальном осмотре: сознание ясное, спокойна, снижены критические способности к своему состоянию, несколько рассеянна. Темп работы и выполнения заданных инструкций несколько замедлен, быстро истощается. Менингеальных знаков нет. Черепно-мозговые нервы интактны. Мышечная сила сохранена. По данным нейровизуализации (МРТ головного мозга): умеренные атрофические изменения, очаги глиоза сосудистого генеза субкортикально в височных, теменных долях, перивентрикулярно.

Нейропсихологическое исследование: КШОПС – 24 балла (отмечены нарушения конструктивного праксиса, внимания, памяти), БТЛД – 16 баллов, исследование беглости речи методом ассоциаций – 19/17/9/13. Тест «рисования» часов выполнен на 8 баллов (незамкнутость круга, неравномерность расположения цифр на циферблате). Тест «5 слов»: непосредственное воспроизведение – 3, с подсказкой – 5; отсроченное воспроизведение – 2, с подсказкой – 4. Тест соединения цифр и букв выполнен за 2 мин с подсказкой.

Психопатологическое исследование: шкала Бека – 9 баллов, шкала Спилбергера – ситуативная тревожность 26, личностная тревожность 30.

По результатам исследования можно сказать, что у пациентки имеются проявления УКН с нарушением конструктивного праксиса, зрительно-пространственных навыков, снижением памяти и общей психической активности (тест на литеральные ассоциации), данные дополнительных тестов позволили исключить проявления депрессивной реакции. При этом отсутствуют грубые нарушения семантической речевой активности при снижении фонетической речевой активности, нарушение кратковременной памяти и концентрации внимания, при относительной сохранности обычной повседневной активности.

В динамике после окончания курса лечения контрольные показатели пациентки составили при нейропсихологическом исследовании: КШОПС – 26 баллов, БТЛД – 16 баллов, исследование беглости речи методом ассоциации – 22/19/12/15. Тест «рисования» часов выполнен на 8 баллов. Тест «5 слов»: непосредственное воспроизведение – 4, с подсказкой – 5; отсроченное воспроизведение – 3, с подсказкой – 5. Тест соединения цифр и букв выполнен за 1 мин 15 с.

По психопатологическим тестам: шкала Бека – 8 баллов, шкала Спилбергера – ситуативная тревожность 24, личностная тревожность 28.

У пациентки до проведения терапии наблюдались нейродинамические нарушения в виде замедленности мышления, дефицита внимания, изменение в психопатологических тестах, преимущественно чувство тревожности и внутреннего напряжения.

С целью коррекции КН и некогнитивных нервно-психических расстройств (ННПР) пациентке был назначен Актовегин. По окончании приема общий балл по КШОПС вырос с 24 до 26, улучшились показатели теста соединения цифр и букв, что подтверждает влияние Актовегина на усиление концентрации внимания, увеличение общей психической активности и гибкости мышления, обусловленное его нейротропным действием, улучшением утилизации кислорода и повышением энергетического метаболизма в нейронах.

На фоне терапии также отмечено улучшение объема кратковременной памяти при показателях как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения.

В проведенном исследовании показаны эффективность препарата Актовегин у пациентов с КН и его опосредованное влияние на психоневротические изменения, нормализацию психоэмоциональной сферы, ввиду чего как можно более раннее назначение препарата способно сдерживать процессы разрушения тканей головного мозга. Спектр и выраженность ННПР при КН зависят от степени тяжести КН, как правило, начинаются на недементных стадиях и отрицательно влияют на когнитивные функции. Назначенная терапия (метаболики, нейропротекторы) в условиях недооценки эмоциональных расстройств обуславливает низкую эффективность лечения [10, 11]. В России неоднократно проводились исследования, в которых Актовегин не только дал положительные результаты при исследовании когнитивных функций, но и улучшил эмоционально-поведенческие, аффективные, астенические, депрессивные проявления, тем самым повысив повседневную активность пациентов [12].

Проблема КН довольно актуальна в современном мире, поскольку темп развития промышленности, система образования и сферы деятельности людей требуют эффективной интеллектуальной состоятельности. Одной из причин КН является СД, рост заболеваемости которым приобрел характер эпидемии [13, 14]. Из метаболических нарушений на первое место выходит СД, в патогенезе которого хроническая гипергликемия является ведущей причиной КН и становится причиной развития диабетических сосудистых осложнений [2]. Решающую роль в формировании КН иг-

рает диабетическая микроангиопатия [15]. В связи с этим Актовегин представляет большой интерес, поскольку, помимо метаболического действия на клетки, непосредственно улучшает кровоснабжение, ускоряет процессы регенерации поврежденных тканей, стимулируя тем самым процессы утилизации необходимых веществ. Важным является факт, что Актовегин улучшает аэробный энергообмен и оксигенацию в микроциркуляторном русле. На фоне приема Актовегина снижается уровень гликемии [16, 17].

Как известно, течение диабетической энцефалопатии постепенно приводит к выраженным КН, структурным изменениям в головном мозге и деменции как крайней степени распада личности и социальной дезадаптации пациентов, а соответственно — к увеличению доли нетрудоспособного населения и росту числа летальных исходов. С целью предотвращения осложнений при СД необходима коррекция как гипогликемии, так и гипергликемии, с одновременным назначением нейропротективного лечения на самых ранних этапах диагностики заболеваний. Препараты, влияющие на метаболизм и процессы пластичности нервной ткани, занимают одно из наиболее важных мест в терапии заболеваний нервной системы. В последние годы применение препаратов, влияющих на метаболизм, рассматривается как наиболее перспективное направление [18]. Благодаря своему комплексному метаболическому, регенерирующему и вазоактивному действию Актовегин по праву занимает «достойную нишу» в лечении КН у пациентов. Немаловажным является факт малотоксичности препарата Актовегин, основным противопоказанием и побочным действием которого считается гиперчувствительность, что позволяет назначать его пациентам с сопутствующей патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лифантьева ЕА. Диабетическая энцефалопатия особенности течения и лечения [Электронный ресурс]. Доступно по ссылке: <https://doctor-neurologist.ru/diabeticheskaya-encefalopatiya-osobennosti-techeniya-i-lecheniya> [Lifantseva EA. Diabetic encephalopathy features of the course and treatment [Electronic resource]. Available from: <https://doctor-neurologist.ru/diabeticheskaya-encefalopatiya-osobennosti-techeniya-i-lecheniya> (In Russ.)]
2. Гацких ИВ, Веселова ОФ, Брикман ИН и др. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования. 2015;(4). Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20805> [Gatskikh IV, Veselova OF, Brikman IN, et al. Cognitive impairment in diabetes mellitus type 2 [Electronic resource]. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015;(4). Access mode: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20805> (In Russ.)]
3. Schnaider Beerli M, Goldbourt U, Silverman JM, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology*. 2004;63(10):1902-7. doi: 10.1212/01.WNL.0000144278.79488.DD
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
5. Левин ОС. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. Москва: МЕДпресс-информ; 2018 [Levin OS. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya dementsii* [Algorithms for the diagnosis and treatment of dementia]. Moscow: MEDpress-inform; 2018 (In Russ.)].
6. Товажнянская ЕЛ, Безуглова ИО, Наврузов МБ и др. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа. Международный медицинский журнал. 2012; (1):6-9 [Tovazhnyanskaya EL, Bezuglova IO, Navruzov MB, et al. Mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyi Meditsinskii Zhurnal*. 2012;(1):6-9 (In Russ.)].
7. Фёрст Х, Мелике А, Вайхель К. Деменция. Иллюстрированное руководство под общей редакцией О.С. Левина. Москва: МЕДпресс-информ; 2011 [Ferst H, Melike A, Vaikhel K. *Dementsiya. Illyustrirovannoe rukovodstvo* [Dementia. Illustrated guideline], edited by OS Levin]. Moscow: MEDpress-inform; 2011 (In Russ.)].
8. Румянцева СА. Фармакологические характеристики и механизм действия актовегина. В кн.: Актовегин. Новые аспекты клинического применения. Москва; 2002 [Rumyantseva SA. Pharmacological characteristics and mechanism of action of aktovegin. In: *Aktovegin. Novye aspekty klinicheskogo primeneniya* [Actovegin. New aspects of clinical application]. Moscow; 2002 (In Russ.)].
9. Румянцева СА, Ступин ВА, Афанасьев ВВ и др. Второй шанс. Современные представления об энергокоррекции. Москва — Санкт-Петербург: Медицинская книга; 2011 [Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, et al. *Vtoroi shans. Sovremennyye predstavleniya ob energokorreksii* [Second chance. Modern ideas about energy correction]. Moscow — Saint-Petersburg: Meditsinskaya kniga; 2011 (In Russ.)].
10. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: МЕДпресс-информ; 2014 [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2014 (In Russ.)].
11. Маховская ТГ, Черных ЕГ. Вегетативно-сосудистая регуляция на ранней стадии формирования цереброваскулярной патологии. Москва; 2009 [Makhovskaya TG,

Chernykh EG. *Vegetativno-sosudistaya regulyatsiya na rannei stadii formirovaniya tserebrovaskulyarnoi patologii* [Vegetative-vascular regulation at an early stage of the formation of cerebrovascular pathology]. Moscow; 2009 (In Russ.).

12. Михайлова НМ, Селезнева НД, Калын ЯБ и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;(7): 69-76 [Mikhailova NM, Selezneva ND, Kalyn YaB, et al. Efficacy of treatment with aktovegin elderly patients with mild cognitive decline syndrome of vascular genesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;(7):69-76 (In Russ.)].

13. Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные

расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. Москва; 2005 [Zakharov VV, Yakhno NN.

Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i starcheskom vozraste: Metodicheskoe posobie dlya vrachei [Cognitive disorders in the elderly and senile age: A toolkit for doctors]. Moscow; 2005 (In Russ.)].

14. De Jong RN. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *J Nerv Ment Dis*. 1950;111:181-206. doi: 10.1097/00005053-195011130-00001

15. Ефимов АС. Диабетические ангиопатии. Москва: Медицина; 1989 [Efimov AS. *Diabeticheskie angiopatii* [Diabetic Angiopathy]. Moscow: Meditsina; 1989 (In Russ.)].

16. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvas-

cular endothelium in human skin. *Microvasc Res*. 2012;84:86-93. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011

17. Захаров ВВ, Сосина ВБ. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Неврологический журнал*. 2008;(5):39-43 [Zakharov VV, Sosina VB. Use of antihypoxants in the treatment of cognitive impairment in patients with diabetes mellitus. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2008;(5):39-43 (In Russ.)].

18. Гусев ЕИ, Никифоров АС, Гехт АБ. Лекарственные средства в неврологической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2006 [Gusev EI, Nikiforov AS, Gekht AB. *Lekarstvennye sredstva v nevrologicheskoi praktike* [Drugs in neurological practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2006 (In Russ.)].