

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 два месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

Журнал включен
в реферативную базу
Scopus

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместитель главного редактора

д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)

д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)

д.м.н., проф. А.Н. Бойко (Москва)

д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)

д.м.н., проф. Б.А. Волель (Москва)

д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)

д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)

д.м.н. В.В. Захаров (Москва)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. М.А. Кинкулькина (Москва)

д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)

д.м.н., проф. А.А. Кулеш (Пермь)

д.м.н., проф. В.Ю. Лобзин (Санкт-Петербург)

к.м.н., доцент 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. О.Д. Остроумова (Москва)

д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)

д.м.н., проф. Е.Н. Попова (Москва)

д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)

д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)

д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Дженс Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания

Д-р Звжен 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

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)

Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)

Prof. A.N. Boyko, MD (Moscow)

D.S. Danilov, MD (Moscow)

Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)

Prof. M.A. Kinkulkina, MD, Corresponding Member of the RAS (Moscow)

Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)

Prof. A.A. Kulesh, MD (Perm)

Prof. V.Yu. Lobzin, MD (St. Petersburg)

V.E. Medvedev, PhD, Associate Professor (Moscow)

A.G. Merkin, PhD (Moscow)

Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)

Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)

Prof. O.D. Ostroumova, MD (Moscow)

Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)

Prof. E.N. Popova, MD (Moscow)

I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)

A.P. Rachin, MD (Smolensk)

Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)

Prof. B.A. Volel, MD (Moscow)

L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)

V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – 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

2023, том 15, № 6

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45,

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.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.

2023;15(6):1–150.

Подписано в печать 14.12.2023.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт».

Тираж 3000 экз.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru> и на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 41239

https://www.ppressa-rf.ru/cat/1/edition/y_e41239/

ЛЕКЦИЯ

Исайкина О.Ю., Вехова К.А., Дроботов Г.С., Тахиров Р.А., Исайкина М.А., Горбунов В.М. Ассоциация когнитивных нарушений и артериальной гипертензии	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Жмылёва П.В., Табеева Г.Р. Мигрень и ее эквиваленты детского возраста	10
Медведев В.Э., Кузнецова И.Г. Неинтервенционная эпидемиологическая программа изучения реальной практики применения препарата кветиапин (Сероквель®) у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством (EPIDEMICUS)	18
Муртазалиева Д.М., Закарьяева А.Р., Золотов М.А. Госпитальная летальность у пациентов с ишемическим инсультом и окклюзией крупной церебральной артерии, которым проводилась механическая тромбэктомия	27
Пилипович А.А., Воробьева О.В., Макаров С.А., Кучук А.В. Влияние дофаминергической терапии на слезоотделение при болезни Паркинсона	32
Чазов С.А., Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Астанин П.А. Предсердная кардиомиопатия у пациентов с криптогенным эмболическим инсультом: частота встречаемости, инструментальные особенности диагностики, влияние на прогноз	40
Матросова М.С., Брюхов В.В., Попова Е.В., Бельская Г.Н., Кротенкова М.В. МРТ-оценка различных типов хронических очагов демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом с помощью количественного картирования восприимчивости (QSM)	48
Данилов А.Б., Пилипович А.А., Пястолова М.В. НОВЕМА® НАИТ (дифенгидрамин + напроксен) у пациентов с болевым синдромом и бессонницей: результаты многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования	56
Старчина Ю.А., Гришина Д.А., Соколов Е.А., Парфенов В.А. Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями	64
Застенская Е.Н., Антоненко Л.М. Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности	71

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Белопасова А.В., Шлапакова П.С., Добрынина Л.А., Кадыков А.С. Редкая причина инсульта в молодом возрасте: ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии у пациента с наследственной геморрагической телеангиэктазией	78
Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Ефимцев А.Ю., Воробьев С.В. Коморбидность церебральной амилоидной ангиопатии и болезни Альцгеймера. Анализ клинического случая	85
Мартынова О.О., Захаров В.В. Транзиторная глобальная амнезия как клиническое проявление одностороннего инфаркта гиппокампа. Описание клинического случая	95
Шпилюкова Ю.А., Сметанина О.В., Колпина А.А., Иллариошкин С.Н. Клинический случай хореи с когнитивными нарушениями на фоне истинной полицитемии	101
Романов И.Д., Шавловская О.А., Бокова И.А. На приеме пациент со скелетно-мышечной болью после перенесенного COVID-19	109

ОБЗОРЫ

Николенко В.Н., Оганесян М.В., Ризаева Н.А., Никитина А.Т., Павлов М.П., Полякова А.В., Созонова Е.А., Хабибов М.Н. Нейрогуморальные ворота для входа коронавируса в центральную нервную систему через «решето» черепа	115
Омарова М.А., Бойко А.Н. Ось «кишечник — мозг» и рассеянный склероз (обзор)	122
Шавловская О.А., Романов И.Д., Бокова И.А. Холина альфосцерат в коррекции когнитивных нарушений	128
Краснов В.С. Заболевания спектра оптиконевромиелита и система комплемента: вопросы патогенеза и терапевтические возможности	135
Попова Е.В. Офатумумаб — первое полностью человеческое моноклональное антитело, зарегистрированное для лечения рассеянного склероза	142

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Бойко А.Н., Ващилин В.В., Бойко О.В., Бунык А.Г., Касаткин Д.С., Коробко Д.С., Куликова С.Л., Маззо Н.В., Маковская Н.В., Сиверцева С.А., Смагина И.В., Чернуха Т.Н. Российско-Белорусский совет экспертов «Новые возможности в терапии пациентов с рассеянным склерозом» (1 октября 2023 г.). Основные заключения первого заседания	146
---	-----

LECTURE

<i>Isaykina O.Yu., Vekhova K.A., Drobotov G.S., Takhirov R.A., Isaykina M.A., Gorbunov V.M.</i> Association of cognitive impairment and arterial hypertension	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

<i>Zhmyleva P.V., Tabeeva G.R.</i> Migraine and its childhood equivalents	10
<i>Medvedev V.E., Kuznetsova I.G.</i> Non-interventional epidemiological program for investigating the real-life practice of using quetiapine (Seroquel®) in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder (EPIDEMICUS)	18
<i>Murtazaliev D.M., Zakaryaeva A.R., Zolotov M.A.</i> In-hospital mortality in patients with ischemic stroke and a large cerebral artery occlusion, who underwent mechanical thrombectomy	27
<i>Pilipovich A.A., Vorob'eva O.V., Makarov S.A., Kuchuk A.V.</i> Effect of dopaminergic therapy on lacrimation in Parkinson's disease	32
<i>Chazov S.A., Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Astanin P.A.</i> Atrial cardiomyopathy in patients with cryptogenic embolic stroke: incidence, instrumental diagnostic features, impact on prognosis	40
<i>Matrosova M.S., Bryukhov V.V., Popova E.V., Belskaya G.N., Krotenkova M.V.</i> MRI assessment of different types of chronic demyelinating lesions in patients with multiple sclerosis using quantitative susceptibility mapping (QSM)	48
<i>Danilov A.B., Pilipovich A.A., Pyastolova M.V.</i> NOVEMA® NIGHT (diphenhydramine + naproxen) in patients with pain and insomnia: results of a multicenter non-interventional observational study	56
<i>Starchina Yu.A., Grishina D.A., Sokolov E.A., Parfenov V.A.</i> The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment	64
<i>Zastenskaia E.N., Antonenko L.M.</i> Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity	71

CLINICAL OBSERVATIONS

<i>Belopasova A.V., Shlapakova P.S., Dobrynina L.A., Kadykov A.S.</i> A rare cause of stroke at a young age: ischemic stroke by the mechanism of paradoxical embolism in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia	78
<i>Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Efimtsev A.Yu., Vorobyov S.V.</i> Comorbidity of cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. Clinical case analysis	85
<i>Martynova O.O., Zakharov V.V.</i> Transient global amnesia as a clinical manifestation of unilateral hippocampal infarction. Case report	95
<i>Shpilyukova Yu.A., Smetanina O.V., Kolpina A.A., Illarioshkin S.N.</i> A case of chorea with cognitive impairment associated with polycythemia vera	101
<i>Romanov I.D., Shavlovskaya O.A., Bokova I.A.</i> Admitting a patient with musculoskeletal pain following COVID-19 disease.	109

REVIEWS

<i>Nikolenko V.N., Oganessian M.V., Rizaeva N.A., Nikitina A.T., Pavliv M.P., Polyakova A.V., Sozonova E.A., Khabibov M.N.</i> Neurohumoral gate for the entry of coronavirus into the central nervous system through the cribriform plate of the skull	115
<i>Omarova M.A., Boyko A.N.</i> «Gut-brain» axis and multiple sclerosis	122
<i>Shavlovskaya O.A., Romanov I.D., Bokova I.A.</i> Choline alfoscerate in the correction of cognitive impairment	128
<i>Krasnov V.S.</i> Neuromyelitis optica spectrum disorders and complement system: issues of pathogenesis and therapeutic options	135
<i>Popova E.V.</i> Ofatumumab – the first fully human monoclonal antibody approved for the treatment of multiple sclerosis	142

EXPERT COUNCIL

<i>Boyko A.N., Vashchilin V.V., Boyko O.V., Bunyak A.G., Kasatkin D.S., Korobko D.S., Kulikova S.L., Mazgo N.V., Makovskaya N.V., Sivertseva S.A., Smagina I.V., Chernukha T.N.</i> Russian-Belarusian Expert Council “New opportunities in the treatment of patients with multiple sclerosis” (October 1, 2023). Main conclusions of the first meeting	146
--	-----

Ассоциация когнитивных нарушений и артериальной гипертензии



Исайкина О.Ю.¹, Вехова К.А.², Дроботов Г.С.², Тахиров Р.А.², Исайкина М.А.², Горбунов В.М.¹
¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
 Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Нарушение когнитивных функций (КФ) — частое проявление поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии (АГ). Наличие АГ в среднем возрасте повышает риск развития когнитивных нарушений (КН) и деменции в пожилом возрасте. При этом изменения определенных показателей, характерных для АГ, могут выступать предикторами КН и деменции в дальнейшем. В обзоре представлены данные о влиянии эндотелиальной дисфункции и повышенной артериальной жесткости на КФ. Небольшое количество работ в литературе о влиянии АГ у лиц среднего возраста на развитие КН подчеркивает важность изучения данного вопроса, поскольку в последние годы частота встречаемости КН у лиц молодого и среднего возраста растет.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; артериальная гипертензия; артериальная жесткость; эндотелиальная дисфункция.

Контакты: Олеся Юрьевна Исайкина; oisaykina@gnicpm.ru

Для ссылки: Исайкина ОЮ, Вехова КА, Дроботов ГС, Тахиров РА, Исайкина МА, Горбунов ВМ. Ассоциация когнитивных нарушений и артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-4-9

Association of cognitive impairment and arterial hypertension

Isaykina O.Yu.¹, Vekhova K.A.², Drobotov G.S.², Takhirov R.A.², Isaykina M.A.², Gorbunov V.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Impaired cognitive function (CF) is a common manifestation of brain damage as a target organ of arterial hypertension (AH). The presence of hypertension in middle age increases the risk of developing cognitive impairment (CI) and dementia in old age. At the same time, changes in certain indicators characteristic of AH may serve as predictors of CI and dementia in the future. The review presents data on the effects of endothelial dysfunction and increased arterial stiffness on CF. The small number of papers on the effects of hypertension in middle-aged people on the development of CI emphasizes the importance of investigating this topic, as the incidence of CI in young and middle-aged people has increased in recent years.

Keywords: cognitive impairment; arterial hypertension; arterial stiffness; endothelial dysfunction.

Contact: Olesya Yurievna Isaykina; oisaykina@gnicpm.ru

For reference: Isaykina OYu, Vekhova KA, Drobotov GS, Takhirov RA, Isaykina MA, Gorbunov VM. Association of cognitive impairment and arterial hypertension. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-4-9

Когнитивные нарушения (КН) являются одной из важных проблем общественного здравоохранения нашего времени, что обусловлено высокой встречаемостью данной нозологии: по результатам крупного исследования, в 2018 г. число заболевших оценивалось в 50 млн по всему миру, и, как ожидается, эти показатели утроятся к 2050 г., что является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой — затраты приближаются к 4 трлн долларов [1]. В современном мире с ростом продолжительности жизни и доли лиц пожилого и старческого возраста увеличивается частота КН. Кроме того, в последние годы отмечается тен-

денция к увеличению распространенности КН не только у пожилых, но и среди лиц среднего и молодого возраста.

Сосудистые КН (СКН) — частое проявление цереброваскулярных заболеваний. СКН включают в себя весь спектр КН (от легких КН до деменции), вызванных сосудистыми факторами отдельно или в комбинации с нейродегенеративной патологией [2]. В настоящее время пристальное внимание уделяется выявлению лиц с ранними (додементными) КН на фоне сосудистых факторов риска и сосудистой патологии, поскольку эти лица подвергаются наибольшему риску развития деменции и получили бы значитель-

ную пользу от профилактических мер. Сосудистые факторы риска, имеющиеся в среднем возрасте, являются предикторами КН и деменции в дальнейшем. Артериальная гипертензия (АГ), высокий уровень холестерина, диабет и курение в среднем возрасте связаны с повышением риска развития деменции на 20–40%, при этом при наличии нескольких факторов риск развития деменции увеличивается в 2 раза [3].

АГ занимает лидирующее место среди сердечно-сосудистых заболеваний, и ее распространенность неуклонно растет. Более 1,2 млрд человек во всем мире имеют высокое артериальное давление (АД). Проведенный анализ, включивший свыше 104 млн обследованных, показал, что число имеющих АГ за 30-летний период удвоилось с 317 млн до 626 млн в 2019 г. [4]. Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ, распространенность АГ на территории Российской Федерации составила 44,2%, при этом чаще страдают мужчины [5].

Установлено, что при АГ наиболее уязвимым органом-мишенью является головной мозг [6], причем поражение головного мозга при АГ может длительное время протекать бессимптомно. АГ идентифицируется как сосудистое заболевание и как ведущий фактор риска возникновения и прогрессирования КН [7]. В то же время высокое АД является одним из основных модифицируемых факторов риска развития всех вариантов деменции, особенно СКН [8].

Большинство исследований, посвященных изучению взаимосвязи АГ и КН, были сосредоточены на пожилой и старческой возрастной группе [9–11]. Состояние когнитивной сферы у пациентов среднего возраста с АГ изучено в меньшей степени, однако ряд работ, в том числе Фрамингемское исследование, показали, что увеличение показателей систолического и диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. у пациентов среднего возраста с АГ без инсульта в анамнезе, не получающих антигипертензивную терапию, ассоциируется со снижением памяти и концентрации внимания [12, 13]. Лишь в последние годы стали появляться новые данные о воздействии повышенного АД на когнитивные функции (КФ) в раннем и среднем возрасте. Метаанализ 209 проспективных исследований (2020) выявил значительную связь между АГ у лиц среднего возраста и нарушением КФ [14]. Другой систематический обзор собрал данные рандомизированных клинических исследований и продемонстрировал, что повышенное АД в детстве, молодом и среднем возрасте связано с худшими когнитивными показателями и риском развития ранней деменции [15].

По результатам исследований установлено, что наличие АГ в среднем возрасте (45–59 лет) повышает риск развития КН и деменции в пожилом возрасте независимо от изначальных когнитивных способностей [16]. Продemonстрировано ухудшение КФ у 70-летних пациентов при наличии у них АГ в среднем возрасте [17, 18]. В другом исследовании было показано, что у пациентов с наличием АГ 1-й или 2-й степени риск развития сосудистой деменции в 3–6 раз выше по сравнению с пациентами с нормальным или высоким нормальным АД [19]. АГ играет важную роль в развитии КН различной степени тяжести как сосудистой, так и нейродегенеративной природы. У пациентов с АГ отмечено повышение риска развития болезни Альцгеймера, являющейся главной причиной деменции в пожилом возрасте [20].

Патогенетическая взаимосвязь АГ и КН

Хорошо изучено влияние АГ как на крупные, так и на мелкие артерии головного мозга. Поражение крупных церебральных артерий при АГ ассоциировано с локальным ремоделированием сосудистой стенки, приводящим к повышению ее жесткости, а также возникновению окклюзий и развитию ишемического инсульта [21, 22]. При этом ремоделирование крупных артериальных сосудов способно, с одной стороны, обуславливать еще большее повышение АД и прогрессирование АГ, а с другой — приводить к увеличению влияния высокого АД на мелкие сосуды путем замедления мозгового кровообращения [23–25]. Повышенное АД приводит к увеличению клеточного растяжения, связанного с напряжением стенок, что способствует окислительному стрессу в эндотелиальных клетках. В последние годы большое значение придается дисфункции сосудисто-нервной единицы (СНЕ). СНЕ представляет собой сложную функциональную и анатомическую структуру, состоящую из специализированных эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, окруженных базальной пластинкой и взаимодействующими нейронами, астроцитами, микроглией, перицитами и внеклеточным матриксом. Основной функцией СНЕ является регулирование нейронной активности и внутримозгового кровотока. Ряд авторов указывают, что дисфункция СНЕ является критически важным моментом в развитии СКН и нейродегенеративных заболеваний [26].

АГ вызывает сложные патологические изменения в мелких церебральных сосудах («болезнь мелких сосудов»), способствуя развитию липогиалиноза и фибриноидного некроза стенок мелких артерий головного мозга, что обуславливает повреждение белого вещества головного мозга, вызывая формирование гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и лакунарных инфарктов, связанных с КН [21, 27]. Результаты проведенного систематического обзора и метаанализа указывают на почти двукратное увеличение риска развития деменции при ГИБВ на фоне АГ [28].

Кроме того, при АГ отмечается расширение периваскулярных пространств, что потенциально может приводить к нарушению элиминации токсичных продуктов обмена и оказывать негативное влияние на головной мозг [29]. И хотя на данный момент нет достаточного количества исследований, подтверждающих связь расширенных периваскулярных пространств с развитием КН при АГ, существуют работы, показывающие отрицательное влияние расширения периваскулярных пространств на управляющие функции головного мозга вне зависимости от наличия ГИБВ и лакунарных инфарктов [30].

Влияние уровня АД и его суточного профиля на КФ

В работе W.B. White и соавт. [31] исследовались особенности влияния показателя амбулаторного АД на КН у пациентов в возрасте от 75 до 89 лет (средний возраст — $82 \pm 3,8$ года). Результаты исследования показали, что повышение амбулаторного систолического АД в течение суток (более 135 мм рт. ст.) коррелировало с увеличением показателя ГИБВ, такие пациенты демонстрировали ухудшение показателей скорости обработки информации и исполнительного функционирования при проведении нейропсихологического тестирования. В других подобных работах когортного типа также составляли пожилые лица [32, 33].

Для полноценной оценки сердечно-сосудистого риска необходимо определение суточного профиля АД с помощью суточного мониторирования АД (СМАД), поскольку при подозрении на поражение органов-мишеней и риск развития цереброваскулярных осложнений данные АД, полученные при СМАД, наиболее информативны [34].

Взаимосвязи состояния когнитивной сферы с уровнями АД по данным СМАД у пациентов среднего возраста и ранними стадиями АГ до сих пор мало изучены. В большинстве исследований, посвященных изучению взаимосвязи параметров СМАД и КН, учитывались особенности суточного профиля АД. Так, недостаточное снижение АД в период сна (что соответствует «non-dipper» типу) ассоциировано со снижением КФ у пожилых пациентов, особенно у страдающих АГ [32, 33, 35]. В работе C. Sierra и соавт. [36] у 56 пациентов среднего возраста (в среднем $54,3 \pm 3,1$ года) с нелеченой АГ без признаков поражения органов-мишеней было установлено, что пациенты с «non-dipper» типом демонстрировали снижение показателей зрительной памяти при проведении тестирования в сравнении с лицами с «dipper» типом суточной динамики АД. Результаты недавнего систематического обзора и метаанализа подтвердили эту зависимость: у лиц с «dipper» типом риск развития КН был на 51% ниже, а риск развития деменции — на 63% ниже по сравнению с «non-dipper» типом [37].

Помимо оценки снижения АД в период сна, важным показателем оценки суточного профиля является среднесуточная вариабельность АД. Показано, что у пожилых пациентов с повышенной среднесуточной вариабельностью АД результаты оценки состояния когнитивной сферы с использованием Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) были хуже, чем в контрольной группе [38, 39]. Данные о взаимосвязи суточной вариабельности АД и наличия КН у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ в литературе практически отсутствуют.

Роль сосудистой жесткости в развитии КН

Жесткость артерий является индикатором повреждения сосудов и зачастую ассоциирована с возрастными изменениями сосудистой стенки. В последнее десятилетие многочисленные исследования показали, что повышенная жесткость аорты связана с основными неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний, такими как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная и почечная недостаточность [40–43]. Кроме того, артериальная жесткость является ключевым фактором раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA) и сверхнормального сосудистого старения (supernormal vascular aging, SUPERNOVA), с помощью которого можно оценить, как будет протекать процесс старения [44].

Жесткость стенки аорты увеличивается на протяжении всей жизни человека, однако этот процесс потенцирует наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включающих ожирение, сахарный диабет, курение и дислипидемию [45, 46]. Повышенная жесткость артерий приводит к увеличению показателя скорости пульсовой волны, что служит предиктором повреждения крупных сосудов и дисфункции сосудов микроциркуляторного русла. Последнее обусловлено прохождением пульсирующего по-

тока крови через микроциркуляторное русло органов-мишеней, в частности, почек и головного мозга, при котором паренхима органа подвергается механическому повреждению [47].

Факторы риска и механизмы, способствующие повышению жесткости аорты, выяснены лишь частично. Основным фактором развития жесткости артериальной стенки является возраст [48]. С возрастом аорта теряет способность демпфировать пульсовую волну, причиной этого служат повышенная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиление синтеза эндотелина, различные метаболические нарушения. Целостность сосудистой стенки нарушается из-за разрыва волокон эластина, происходит накопление коллагена, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к фибротическим изменениям сосудов [49]. В итоге повышенная ригидность артерий способствует раннему и увеличенному отражению пульсовых волн и, как следствие, ухудшению мозгового кровоснабжения.

В некоторых работах было показано влияние возрастных изменений пульсового давления на кровоток в головном мозге и на КФ [50, 51]. Согласно биомеханической гипотезе возрастного повреждения головного мозга, повышение жесткости артерий эластического и мышечно-эластического типа приводит к увеличению пульсовой волны и пульсового давления в микроциркуляторном русле, что вызывает различные функциональные, структурные, метаболические и гемодинамические нарушения («эффект цунами»).

Таким образом, хроническое повышение пульсового давления или вариабельность АД может способствовать развитию заболеваний мелких сосудов головного мозга, связанных с ГИБВ, микрокровоизлияний, лакунарных и субкортикальных инфарктов. Как следствие, происходит истончение серого вещества и атрофия белого вещества коры, что также ухудшает состояние когнитивной сферы.

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии КН

Как было рассмотрено ранее, постоянное повышение пульсового давления значительно увеличивает риск КН и деменции. Ввиду того что для поддержания жизнедеятельности нейронов и их микроокружения необходимо оптимальное кровоснабжение, возрастные сосудистые нарушения и/или ремоделирование сосудов потенцируют нейродегенеративный процесс и КН [52].

Нейроваскулярное взаимодействие между артериолами, нейронами, астроцитами и глией осуществляется путем сложных сигнальных механизмов, позволяющих регулировать кровоток в конкретной области головного мозга в соответствии с локальной активностью нейронов [53]. Центральную роль в этом процессе играет эндотелиальный релаксирующий фактор — оксид азота (NO). Он проникает в гладкие миоциты сосудов и, снижая концентрацию внутриклеточного кальция, вызывает расслабление гладкомышечных клеток и расширение сосудов. Постоянная секреция NO необходима для поддержания нормального тонуса артериальных сосудов. Стимулирующим действием на активность эндотелиальной NO-синтазы обладают ацетилхолин, брадикинин, гистамин, аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат, тромбин, физические фа-

кторы, в том числе пульсовое давление, а также вазоконстрикторы, в частности вазопрессин. Важно отметить, что механизм, с помощью которого эндотелиальные клетки воспринимают пульсовое давление и осуществляют дальнейшую сигнализацию, нарушается при повышении пульсового давления *ex vivo* [54]. Предполагается, что у людей эндотелиальная дисфункция, ремоделирование артерий и замедление мозгового кровотока могут приводить к СКН [55].

Повышенный синтез NO в ответ на хроническое повышение пульсового давления, наблюдаемое при АГ, вызывает ремоделирование сосудистой стенки мозговых артерий [56]. Этот процесс необходим для поддержания целостности стенки венозных сосудов ввиду того, что их резистивный потенциал гораздо ниже в сравнении с артериями. Прохождение увеличенной пульсовой волны через капилляры в венозную систему головного мозга стимулирует выработку коллагена чувствительным к сдвиговым напряжениям эндотелием [57]. Это приводит к утолщению базальной мембраны, ее структурным изменениям и периваскулярному отложению коллагена — микрососудистому коллагенозу. Недавние исследования показали, что коллагеноз венозных сосудов способствует поражению белого вещества как в процессе естественного старения, так и при болезни Альцгеймера [58]. Таким образом, структурные изменения венозной системы головного мозга в последующем ослабляют мозговой кровоток даже в условиях нормального пульсового давления.

Возрастным изменениям также подвержена естественная регуляция интенсивности кровотока в ответ на вазоактивный стимул, именуемая цереброваскулярной реак-

тивностью. Было показано, что изменениям мелких сосудов головного мозга у пожилых лиц, связанным с ГИБВ, предшествовало замедление процессов цереброваскулярной реактивности [59]. Из этого можно сделать вывод, что снижение эффективности механизмов регуляции кровотока — неотъемлемое проявление возрастных изменений, однако хроническое повышение пульсового давления в условиях АГ потенцирует их развитие и, как следствие, возникновение КН.

На основании данных о роли цереброваскулярной реактивности можно предположить, что снижение этого механизма в пожилом возрасте является отдаленным последствием нарушения работы сердечно-сосудистой системы, обусловленного воздействием определенных факторов риска в среднем возрасте. При этом периодические эпизоды гипоксии, обусловленные снижением мозгового кровотока, также могут вызвать повреждения нейронов и ранние нарушения КФ.

Заключение

АГ является ведущим фактором риска нарушения мозгового кровообращения и вносит вклад в развитие КН. Патогенетический механизм этой взаимосвязи характеризуется увеличением жесткости сосудов и эндотелиальной дисфункцией, что обуславливает нарушения в структуре белого вещества, возникновение микрокровоизлияний и инфарктов различной локализации. Оценка изменений данных показателей, а также характеристик суточного профиля АД может быть эффективна с целью предупреждения развития нарушений когнитивной сферы или их прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patterson C. World Alzheimer Report 2018 – The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2018.
2. Zhang X, Su J, Gao C, et al. Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and Treatment. *Cell Transplant*. 2019 Jan;28(1):18-25. doi: 10.1177/0963689718815820. Epub 2018 Nov 29.
3. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):277-81. doi: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Epub 2021 Aug 24. Erratum in: *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520.
5. Баланова ЮА, Шальнова СА, Куценко ВА и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):482-91. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491 [Balanova JA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(5):482-91. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491 (In Russ.)].
6. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1229-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853. Epub 2009 Feb 26.
7. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник*. 2015;(1):3-30. [Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;(1):3-30 (In Russ.)].
8. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30. Erratum in: *Lancet*. 2023 Sep 30;402(10408):1132.
9. Zachara R, Wlasczuk A, Gorzkowska A, Jedrzejowska-Szypulka H. The influence of hypertension, diabetes, lipid disorders and the presence of the APOE4 allele on the cognitive functions of patients over 65 years of age. *Pol Merkur Lekarski*. 2022 Dec 22;50(300):391-4.
10. Zuniga-Salazar GA, Hincapié-Arias SM, Salazar-Bolanos EE, et al. Impact of arterial hypertension on the cognitive function of patients between 45 and 65 years. Luis Vernaza Hospital, Guayaquil, Ecuador. *Arch Cardiol Mex*. 2020;90(3):284-92. doi: 10.24875/ACM.20000350
11. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Nov 3;16(1):208. doi: 10.1186/s12872-016-0386-0
12. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993 Sep 15;138(6):353-64. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868

13. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(2):258-64. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264 [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension: A relationship with the level and daily blood pressure profile and pathogenetic mechanisms. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):258-64. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264 (In Russ.)].
14. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020 Jul;76(1):217-25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993. Epub 2020 May 26.
15. Levine DA, Springer MV, Brodtmann A. Blood Pressure and Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1104-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036140. Epub 2022 Mar 10.
16. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*. 2019 Feb;73(2):310-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062
17. Gottesman RF, Rawlings AM, Sharrett AR, et al. Impact of differential attrition on the association of education with cognitive change over 20 years of follow-up: the ARIC neurocognitive study. *Am J Epidemiol*. 2014 Apr 15;179(8):956-66. doi: 10.1093/aje/kwu020. Epub 2014 Mar 13.
18. Shah NS, Vidal JS, Masaki K, et al. Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012 Apr;59(4):780-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962. Epub 2012 Mar 5.
19. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011 Jul;58(1):22-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055. Epub 2011 May 9.
20. Lennon MJ, Makkar SR, Crawford JD, Sachdev PS. Midlife Hypertension and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(1):307-16. doi: 10.3233/JAD-190474
21. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 182 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 182 p. (In Russ.)].
22. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):449-71. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.308427
23. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012 Sep 5;308(9):875-81. doi: 10.1001/2012.jama.10503
24. Jefferson AL, Cambronero FE, Liu D, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation*. 2018 Oct 30;138(18):1951-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032410
25. Schnerr RS, Jansen JFA, Uludag K, et al. Pulsatility of Lenticulostriate Arteries Assessed by 7 Tesla Flow MRI-Measurement, Reproducibility, and Applicability to Aging Effect. *Front Physiol*. 2017 Nov 24;8:961. doi: 10.3389/fphys.2017.00961
26. Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022 Jan;19(1):68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y. Epub 2021 Dec 22.
27. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013 Nov 20;80(4):844-66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
28. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 26;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666
29. Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018 Sep 1;114(11):1462-73. doi: 10.1093/cvr/cvy113
30. Passiak BS, Liu D, Kresge HA, et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers. *Neurology*. 2019 Mar 19;92(12):e1309-e1321. doi: 10.1212/WNL.00000000000007124. Epub 2019 Feb 27.
31. White WB, Wolfson L, Wakefield DB, et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people. *Circulation*. 2011;124(21):2312-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037036
32. Conway KS, Forbang N, Beben T, et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community-Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1444-52. doi: 10.1093/ajh/hpv042. Epub 2015 Apr 19.
33. Paganini-Hill A, Bryant N, Corrada MM, et al. Blood Pressure Circadian Variation, Cognition and Brain Imaging in 90+ Year-Olds. *Front Aging Neurosci*. 2019 Apr 17;11:54. doi: 10.3389/fnagi.2019.00054
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475.
35. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283018333
36. Sierra C, Salamero M, Domenech M, et al. Circadian blood pressure pattern and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(2):157-8. doi: 10.1016/j.rec.2014.09.009. Epub 2014 Dec 6.
37. Gavrilaki M, Anyfanti P, Mastrogiannis K, et al. Association between ambulatory blood pressure monitoring patterns with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(4):745-61. doi: 10.1007/s40520-023-02361-7. Epub 2023 Mar 30.
38. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, et al. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):720-7. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.02.001
39. Cho N, Hoshida S, Nishizawa M, et al. Relationship Between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Elderly Patients With Good Blood Pressure Control. *Am J Hypertens*. 2018 Feb 9;31(3):293-8. doi: 10.1093/ajh/hpx155. Erratum in: *Am J Hypertens*. 2018 Jun 11;31(7):855.
40. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, et al. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;70(2):267-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026. Epub 2017 May 30.
41. Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic Value of Changes in Aortic Stiffness for Cardiovascular Outcomes and Mortality in Resistant Hypertension: a Cohort Study. *Hypertension*. 2022;79(2):447-56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18498. Epub 2021 Dec 6.
42. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
43. Bao W, Wang F, Tang W. Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(1):123-32. doi: 10.1159/000498876. Epub 2019 Feb 22.
44. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655. Epub 2019 Jun 17.

45. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension*. 2010;55(1):9-14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-NA.107.090464. Epub 2009 Nov 30.
46. Исайкина ОЮ, Розанов ВБ, Зволинская ЕЮ и др. Жесткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41–44 лет). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(3):290-300. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-290-300 [Isaykina OYu, Rozanov VB, Zvolinskaya EYu, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in young men (41–44 years). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):290-300. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-290-300 (In Russ.)].
47. Thorin-Trescases N, Thorin E. Lifelong Cyclic Mechanical Strain Promotes Large Elastic Artery Stiffening: Increased Pulse Pressure and Old Age-Related Organ Failure. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):624-33. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.022. Epub 2015 Dec 29.
48. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165. Epub 2010 Jun 7.
49. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29. Epub 2005 Feb 24.
50. Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, PinHon A, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(6):H1214-H1224. doi: 10.1152/ajpheart.00637.2017. Epub 2018 Feb 16.
51. De Montgolfier O, Thorin-Trescases N, Thorin E. Pathological Continuum From the Rise in Pulse Pressure to Impaired Neurovascular Coupling and Cognitive Decline. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):375-90. doi: 10.1093/ajh/hpaa001
52. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*. 2010;120(3):287-96. doi: 10.1007/s00401-010-0718-6. Epub 2010 Jul 11.
53. Toth P, Tarantini S, Davila A, et al. Purinergic glio-endothelial coupling during neuronal activity: role of P2Y1 receptors and eNOS in functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(11):H1837-H1845. doi: 10.1152/ajpheart.00463.2015. Epub 2015 Oct 9.
54. Raignault A, Bolduc V, Lesage F, Thorin E. Pulse pressure-dependent cerebrovascular eNOS regulation in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(2):413-24. doi: 10.1177/0271678X16629155. Epub 2016 Jul 21.
55. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(1):H1-H20. doi: 10.1152/ajpheart.00581.2016. Epub 2016 Oct 28.
56. Bolduc V, Drouin A, Gillis MA, et al. Heart rate-associated mechanical stress impairs carotid but not cerebral artery compliance in dyslipidemic atherosclerotic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(5):H2081-H2092. doi: 10.1152/ajpheart.00706.2011. Epub 2011 Sep 16.
57. Henry-Feugeas MC, Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci*. 2012;5(2):157-67. doi: 10.2174/1874609811205020157
58. Keith J, Gao FQ, Noor R, et al. Collagenosis of the Deep Medullary Veins: An Underrecognized Pathologic Correlate of White Matter Hyperintensities and Periventricular Infarction? *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76(4):299-312. doi: 10.1093/jnen/nlx009
59. Sam K, Crawley AP, Conklin J, et al. Development of White Matter Hyperintensity Is Preceded by Reduced Cerebrovascular Reactivity. *Ann Neurol*. 2016;80(2):277-85. doi: 10.1002/ana.24712

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.09.2023/07.11.2023/09.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исайкина О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-8939-0716>

Вехова К.А. <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Дроботов Г.С. <https://orcid.org/0009-0003-5690-7808>

Тахиров Р.А. <https://orcid.org/0009-0000-2050-0553>

Исайкина М.А. <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

Горбунов В.М. <https://orcid.org/0000-0001-5195-8997>

Мигрень и ее эквиваленты детского возраста



Жмылёва П.В.^{1,2}, Табеева Г.Р.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница», Тамбов

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 392000, Тамбов, ул. Рылеева, 80

Мигрень является одной из наиболее частых причин первичной головной боли (ГБ) в педиатрической популяции. Наряду с болевыми проявлениями у детей выявляются эпизодические синдромы, часто без цефалгических проявлений, верификация которых затруднительна в клинической практике.

Цель исследования — выявить особенности течения мигрени и эпизодических синдромов, ассоциированных с мигренью (ЭСАМ), у детей разных возрастных групп.

Материал и методы. В исследование были включены 250 детей (166 девочек и 84 мальчика в возрасте от 5 до 18 лет, средний возраст — 13 лет), которые имели жалобы на ГБ. Пациенты были разделены на группы: 1-я группа — старший дошкольный (5–6 лет) и младший школьный возраст (7–10 лет) — 20,8% (n=52); 2-я группа — средний школьный возраст (11–14 лет) — 45,2% (n=113); 3-я группа — старший школьный возраст (15–18 лет) — 34% (n=85). Со всеми участниками исследования (либо с их родителями) было проведено структурированное диагностическое интервью; боль и тревожность оценивали с помощью специальных шкал и тестов, адаптированных для детей [визуальная аналоговая шкала (ВАШ); цифровая рейтинговая шкала боли (ЧРШ); вербально-рейтинговая шкала боли (ВРШ), шкала лиц (Faces Pain Scale, FPS), шкала МИДАС, шкала рук, шкала депрессии, адаптированная Т.И. Балашовой, шкала тревоги Спилберга—Ханина].

Результаты. Средний возраст дебюта ГБ в общей структуре составил 11 [9; 13] лет. Среди пациентов 1-й группы мигрень выявлялась в 40,4% случаев (n=21), во 2-й группе — в 31,9% (n=36) и в 3-й группе — в 29,4% наблюдений (n=25). Увеличение возраста на 1 год приводит к снижению жалоб на ГБ в сочетании со рвотой в среднем в 1,17 раза. С увеличением возраста пациента на 1 год избыточный сон значительно реже выступает фактором, провоцирующим ГБ. Была установлена статистически значимая обратная связь между возрастом и оценками по шкалам FPS ($\rho=-0,13$; 95% ДИ от -0,25 до -0,002; $p=0,0457$), ВАШ ($\rho=-0,13$; 95% ДИ от -0,25 до -0,004; $p=0,0425$) и шкале Балашовой ($\rho=-0,14$; 95% ДИ от -0,26 до -0,01; $p=0,0327$). Средние оценки интенсивности и выраженности ГБ снижаются по мере увеличения возраста. Анализ представленности ЭСАМ показал, что в общей группе кишечные колики в грудном возрасте были выявлены в 49,6% случаев (n=124), в 1-й группе — в 51,9% (n=27), во 2-й группе — в 47,8% (n=54) и в 3-й группе — в 50,6% (n=43). В общей когорте тортиколлис в анамнезе был выявлен у 14,4% пациентов (n=36), его представленность несколько увеличивалась с возрастом. Периодическая боль в животе регистрировалась в целом у 33,2% (n=83), а спонтанная рвота — у 18% детей, ее представленность снижалась с возрастом.

Заключение. Представленность мигрени среди детей разных возрастных групп, страдающих ГБ, варьирует от 40,4 до 29,4% случаев. Наблюдается закономерное снижение частоты сопровождающих приступ ГБ гастроинтестинальных симптомов и провоцирующего влияния сна с возрастом. ЭСАМ могут варьировать в своих характеристиках между различными возрастными группами педиатрических пациентов.

Ключевые слова: мигрень; эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью; детские периодические синдромы; младенческая колика; абдоминальная мигрень; циклическая рвота; тортиколлис.

Контакты: Полина Владимировна Жмылёва; polunapro@yandex.ru

Для ссылки: Жмылёва П.В., Табеева Г.Р. Мигрень и ее эквиваленты детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):10–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-10-17

Migraine and its childhood equivalents

Zhmyleva P.V.^{1,2}, Tabeeva G.R.¹

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Tambov Regional Children's Clinical Hospital, Tambov

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²80, Ryleeva St., Tambov 392000, Russia

Migraine is one of the most common causes of primary headache in the pediatric population. In addition to pain manifestations, episodic syndromes are also found in children, which often lack cephalgic manifestations and are difficult to verify in clinical practice.

Objective: to determine the characteristics of the migraine and episodic syndromes associated with migraine in children of different age groups.

Material and methods. The study included 250 children complaining of headaches (166 girls and 84 boys aged 5 to 18 years, mean age 13 years). The patients were divided into groups: Group 1 — preschool age (5–6 years) and elementary school age (7–10 years) — 20.8% (n=52) of patients; Group 2 — middle school age (11–14 years) — 45.2% (n=113) of patients; Group 3 — high school age (15–18 years) — 34% (n=85) of patients. A structured diagnostic interview was conducted with all study participants (or their parents) and pain and anxiety were assessed using special

scales and tests adapted for children (visual analog scale (VAS); Digital Pain Rating Scale (DPS); Verbal Rating Pain Scale (VRPS), Faces Pain Scale (FPS), MIDAS scales, Hands scale, depression scales adapted by T.I. Balashova, Spielberger-Khanin anxiety scale).

Results. The average age at onset of headache in the general structure was 11 [9; 13] years. Migraine was diagnosed in 40.4% ($n=21$) of the patients in Group 1, in 31.9% ($n=36$) of the patients in Group 2 and in 29.4% ($n=25$) of the patients in Group 3. An increase in age by 1 year leads to a 1.17-fold decrease in complaints for headache in combination with vomiting. With an increase in the age of the patients by 1 year, excessive sleep is significantly less likely to be a factor provoking headaches. A statistically significant inverse association was found between age and FPS scores ($p=-0.13$, 95% CI: -0.25 ; -0.002 ; $p=0.0457$), VAS ($p=-0.13$, 95% CI: -0.25 ; -0.004 , $p=0.0425$) and Balashova scale score ($p=-0.14$, 95% CI: -0.26 ; -0.01 , $p=0.0327$). The mean values for the intensity and severity of headaches decrease with age. Analysis of the prevalence of episodic syndromes associated with migraine revealed that in the general group, intestinal colic in infancy was found in 49.6% ($n=124$) of cases, in Group 1 – in 51.9% ($n=27$), in Group 2 – in 47.8% ($n=54$) and in Group 3 – in 50.6% ($n=43$) of patients. In the general group, torticollis was found in 14.4% ($n=36$) of patients, which increased slightly with age. Intermittent abdominal pain was found in a total of 33.2% ($n=83$) and spontaneous vomiting in 18% of children, and its prevalence decreased with age.

Conclusion. The prevalence of migraine in children of different age groups suffering from headache varies between 40.4% and 29.4% of cases. Frequency of gastrointestinal symptoms accompanying a headache attack and the provoking effect of sleep decrease continuously with increasing age. Episodic childhood syndromes associated with migraine may vary in their characteristics between different age groups of pediatric patients.

Keywords: migraine; episodic syndromes associated with migraine; periodic syndromes of childhood; infantile colic; abdominal migraine; cyclic vomiting; torticollis.

Contact: Polina Vladimirovna Zhmyleva; polunapro@yandex.ru

For reference: Zhmyleva PV, Tabeeva GR. Migraine and its childhood equivalents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):10–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-10-17

Периодическая головная боль (ГБ) отмечается практически у каждого второго ребенка [1]. Около 10% детей страдают мигренью. Однако мигрень диагностируется только в 20–30% случаев из-за гипердиагностики ГБ напряжения [2–4]. Диагностика различных форм мигрени должна проводиться согласно критериям и рекомендациям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) для детского возраста. В первую очередь диагноз мигрени основан на клинических проявлениях приступа ГБ и данных анамнеза [5]. Использование адаптированных детских визуальных аналоговых шкал (ВАШ), опросников оценки интенсивности болевого синдрома и сопутствующих симптомов на основании поведения ребенка, ведение дневников ГБ эффективно помогает в диагностике и оценке показаний для выбора профилактической терапии. Лечение мигрени – многопрофильная задача, иногда требующая изменения повседневной активности ребенка, семейных и школьных взаимоотношений, психологической поддержки [6]. Фармакологическое лечение мигрени в детском возрасте имеет сложности, поскольку некоторые эффективные лекарственные средства применимы только у взрослых. Так, новая биологическая терапия анти-CGRP моноклональными антителами рекомендована пациентам с мигренью в возрасте 18 лет и старше [7].

Критерии МКГБ удобны в стандартизации диагностического подхода к первичной ГБ и представляют собой эталон для диагностики мигрени и детских эпизодических синдромов. Однако применение диагностических критериев в детской популяции может быть затруднено, поскольку течение заболевания и описание приступных проявлений часто неточны, особенно в отношении таких параметров, как продолжительность, интенсивность приступов и локализация боли [5]. Чем младше ребенок, тем более нетипичны симптомы заболевания. Согласно критериям мигрени МКГБ, у взрослых продолжительность приступа составляет

от 4 до 72 ч, у детей же она может не превышать 1 ч [5]. В течение последних двух десятилетий модификации критериев МКГБ позволили повысить специфичность диагностики мигрени у детей до 84,4%, но критерии МКГБ все еще плохо применимы к детям в возрасте до 6 лет [5].

У детей часто возникает двусторонняя боль неспецифического характера, преимущественно в лобных или височных областях, сопровождающаяся бледностью лица, тошнотой и рвотой. Односторонняя боль обычно появляется в подростковом возрасте [8]. Качество ГБ у детей отличается от ее проявлений у взрослых, она часто описывается как сдавливающая или распирающая, а большинству детей трудно описать ГБ, используя такие слова, как «пульсирующая», или полностью охарактеризовать такие симптомы, как светобоязнь и фонофобия [9]. Краниальные вегетативные симптомы, в основном офтальмические (слезотечение, инъектированность конъюнктивы) и назальные (заложенность носа, ринорея), часто регистрируются при мигрени у детей, что нередко приводит к ошибочному диагнозу ГБ, обусловленной синуситом [10]. У детей мигрень с аурой встречается реже, чем мигрень без ауры. Наиболее распространенными симптомами ауры у детей являются нарушения зрения и чувствительности, однако ввиду трудностей описания этих проявлений у детей верификация мигрени с аурой затруднительна [11, 12].

Частота встречаемости эпизодических синдромов, ассоциированных с мигренью (ЭСАМ), в педиатрической популяции варьирует от 1,8–4% случаев в целом до 9,8% у детей, которые, становясь взрослыми, страдают от типичных приступов мигрени [12–14]. Важной особенностью всех этих расстройств является то, что между приступами пациенты здоровы и имеют нормальные неврологические показатели [15]. Для оптимизации ведения пациентов с ГБ в педиатрической практике распространенность и клинические особенности этих синдромов у детей разных возрастных групп нуждаются в специальном анализе.

Цель исследования — выявить особенности течения мигрени и частоту возникновения ЭСАМ у детей разных возрастных групп.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Тамбовской детской клинической больницы с ноября 2019 г. по август 2020 г. За этот период из числа проходивших обследование и лечение в педиатрическом и психоневрологическом отделениях методом случайной выборки было отобрано 250 пациентов с жалобами на ГБ: 166 девочек (66,4%) и 84 мальчика (33,6%).

Пациенты были разделены на группы:

- 1-я группа: старший дошкольный (5–6 лет) и младший школьный возраст (7–10 лет) — 52 пациента (20,8%);
- 2-я группа: средний школьный возраст (11–14 лет) — 113 (45,2%) пациентов;
- 3-я группа: старший школьный возраст (15–18 лет) — 85 (34%) пациентов.

Общая группа включала в себя пациентов 1, 2 и 3-й групп.

Критерием исключения являлось желание пациента (родителей) прекратить участие в исследовании.

Проводился анализ жалоб, анамнестических, социодемографических данных, сведений о характере и течении ГБ и ЭСАМ. Также на этапе включения в исследование у каждого пациента проводился клинико-психологический анализ с применением оценочных шкал и тестов, адаптированных для детей: ВАШ, цифровой рейтинговой шкалы боли (ЧРШ), вербально-рейтинговой шкалы боли (ВРШ), шкалы лиц (Faces Pain Scale, FPS), шкалы МИДАС, шкалы рук, шкалы депрессии, адаптированной Т.И. Балашовой, шкалы тревоги Спилбергера–Ханина.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ для количественных переменных проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для анализа ассоциации возраста с характеристиками ГБ использовались бинарные логистические регрессионные модели (в качестве оценки размера эффекта выступало от-

ношение шансов — ОШ — с соответствующим 95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст дебюта ГБ в общей группе составил 11 (9–13) лет. У девочек по мере увеличения возраста статистически значимо чаще ($p = 0,007$) регистрировались жалобы на ГБ. Были зарегистрированы статистически значимые различия между 1-й и 3-й группами ($p = 0,008$), при сравнении 2-й группы с 1-й и 3-й группами статистически значимых различий не было выявлено (рис. 1).

Среди пациентов 1-й группы мигрень выявлялась в 40,4% случаев ($n = 21$), во 2-й группе — в 31,9% ($n = 36$) и в 3-й группе — в 29,4% наблюдений ($n = 25$).

ГБ, сопровождающаяся рвотой, была выявлена в общей группе у 24% ($n = 60$) пациентов, в 1-й группе — у 38,5% детей ($n = 20$), во 2-й — у 23% ($n = 26$), в 3-й — у 16,5% ($n = 14$); была зафиксирована тенденция к снижению частоты ГБ в 3-й группе по отношению к 1-й группе пациентов ($p = 0,016$). У 28,8% пациентов ($n = 72$) боль чаще возникала внезапно, у 27,6% ($n = 69$) отмечалось быстрое развитие ГБ, у 18% ($n = 45$) — постепенное развитие боли.

Анализ представленности ЭСАМ показал, что в общей группе кишечные колики в грудном периоде были выявлены в 49,6% случаев ($n = 124$), статистически значимых различий между группами не было выявлено. В 1-й группе колики были у 51,9% пациентов ($n = 27$), во 2-й группе — у 47,8% ($n = 54$) и в 3-й группе — у 50,6% ($n = 43$). Жалобы на нарушение сна в общей группе регистрировались у 33,6% пациентов ($n = 84$). В 1-й группе они регистрировались в 34,6% случаев ($n = 18$), во 2-й группе — в 36,3% ($n = 41$) и в 3-й группе — в 29,4% ($n = 25$); статистически значимых различий между группами не было выявлено. В общей когорте тортиколлис в анамнезе был выявлен у 14,4% пациентов ($n = 36$). В 1-й группе он выявлялся у 11,5% ($n = 6$), во 2-й — у 14,2% ($n = 16$) и в 3-й — у 16,5% пациентов ($n = 14$); статистически значимых различий между группами не получено. В общей группе периодические боли в животе регистрировались у 33,2% пациентов ($n = 83$), в 1-й группе — в 42,3% случаев ($n = 22$), во 2-й — в 30,1% ($n = 34$), в 3-й — в 31,8% ($n = 27$), т. е. наблюдалось снижение с возрастом частоты жалоб на боль в животе. Спонтанная рвота в общей когорте была отмечена у 18% пациентов ($n = 45$), в 1-й группе — в 26,9% наблюдений ($n = 14$), во 2-й — в 16,8% ($n = 19$), в 3-й — в 14,1% случаев ($n = 12$), т. е. наблюдалось снижение частоты жалоб по мере взросления ребенка.

ГБ, сопровождающаяся болью в животе, в общей группе отмечалась у 16% детей ($n = 40$), в 1-й группе регистрировалось в 17,3% наблюдений ($n = 9$), во 2-й — в 15,9% ($n = 18$), в 3-й — в 15,3% ($n = 13$), т. е. частота жалоб на болевой синдром снижалась с возрастом. Головокружение в общей группе наблюдалось у 40,8% пациентов ($n = 102$), в 1-й группе — у 42,3% ($n = 22$), во 2-й — у 40,7% ($n = 46$), в 3-й — у 40% ($n = 34$). Жалобы достоверно регистрировались у пациентов 2-й группы. Такая же тенденция отмечалась по представленности жалоб на укачивание в транспорте: в общей группе оно было выявлено в 34,8% случаев ($n = 87$), в 1-й группе — в 40,4% ($n = 21$), во 2-й — в 31% ($n = 35$), в 3-й — в 36,5% ($n = 31$).

Была выявлена значимая корреляция между возрастом ребенка и развитием ГБ в сочетании со рвотой. Так, увеличение возраста на 1 год приводит к снижению жалоб на

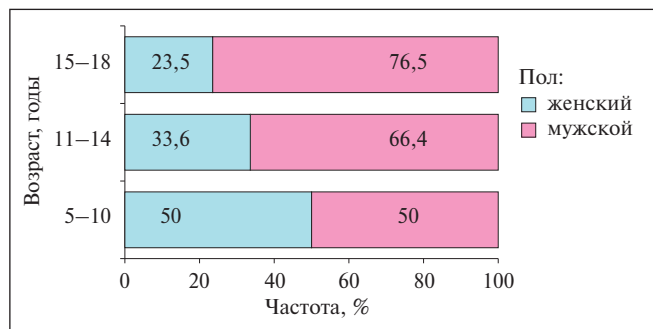


Рис. 1. Распределение пациентов с ГБ по полу в разных возрастных категориях

Fig. 1. Distribution of patients with headache by gender in different age categories

ГБ в сочетании со рвотой в среднем в 1,17 раза (95% ДИ 1,29–1,06; $p=0,0027$). Медиана возраста детей, имеющих жалобы на ГБ в сочетании со рвотой, составила 12 лет (при этом минимальный возраст – 9 лет, максимальный – 14 лет). Медиана возраста детей, имеющих в анамнезе только ГБ, без рвоты, составила 14 лет (минимальный возраст в данной группе – 12 лет, максимальный – 15,8 года). Таким образом, можно предполагать, что достижение ребенком возраста 14 лет значимо снижает риск развития сочетанной ГБ и рвоты. Вместе с тем возраст 9–14 лет можно рассматривать как критический период для развития ГБ, сопровождающейся рвотой (рис. 2).

Была выявлена значимая корреляция между возрастом и избыточным сном как триггером ГБ. Так, с увеличением возраста пациента на 1 год избыточный сон значимо чаще (в 1,1 раза) выступает фактором, провоцирующим ГБ (95% ДИ 1–1,2 раза; $p=0,0546$). Медиана возраста детей, предъявляющих жалобы на ГБ, возникающую на фоне избыточного сна, составляет 13 лет. При этом минимальный

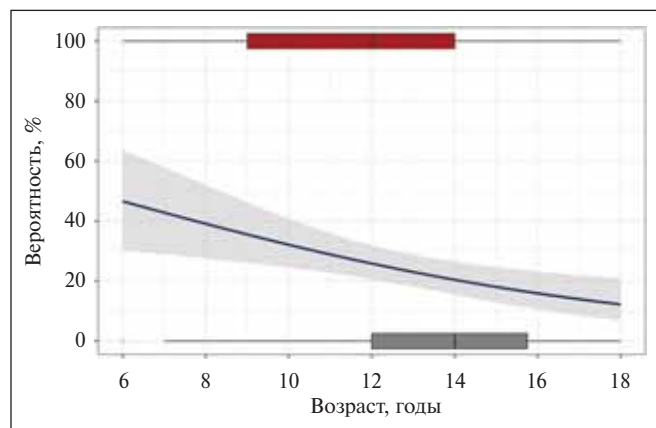


Рис. 2. Зависимость между возрастом и вероятностью развития ГБ в сочетании со рвотой

Fig. 2. Relationship between age and the likelihood of developing headache in combination with vomiting

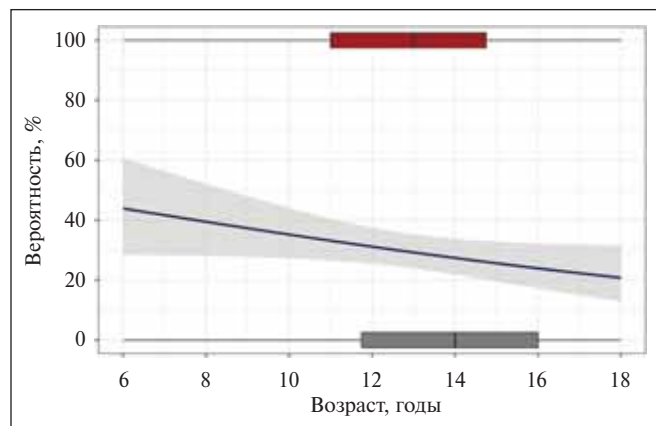


Рис. 3. Вероятность предъявления жалоб на избыточный сон в качестве провоцирующего фактора ГБ в зависимости от возраста

Fig. 3. The likelihood of complaints of excessive sleep as a triggering factor for headache depending on age

возраст составляет 11 лет, максимальный – 14,8 года. Медиана возраста детей, не предъявляющих жалоб на ГБ, возникающую на фоне избыточного сна, составляет 14 лет с минимальным возрастом 11,8 года, максимальным – 16 лет. Таким образом, избыточный сон может провоцировать ГБ у детей в возрасте 13 лет. По мере взросления этот фактор утрачивает свою значимость (рис. 3).

Избыточный сон как провоцирующий фактор приступа ГБ отмечался в основной группе у 29,6% пациентов ($n=74$), в 1-й группе – у 34,6% ($n=18$), во 2-й – у 32,7% ($n=37$), в 3-й – у 22,4% ($n=19$); во 2-й группе был зафиксирован больший процент пациентов, чем в 1-й и 3-й группах.

Была выявлена корреляционная зависимость между такими показателями, как возраст и звон в ушах (в качестве сопутствующего симптома при ГБ). Так, с увеличением возраста на 1 год частота возникновения звона в ушах как сопутствующего симптома значимо увеличивается (в 1,25 раза; 95% ДИ 1,02–1,58; $p=0,0418$). Медиана возраста детей, предъявляющих жалобы на звон в ушах, возникающий на фоне ГБ, составляет 15 лет (минимальный возраст – 14 лет, максимальный – 16 лет). Медиана возраста детей, не предъявляющих жалобы на звон в ушах на фоне ГБ, составляет 13 лет (минимальный возраст – 11 лет, максимальный – 15 лет). Таким образом, возраст 14–16 лет выступает в качестве фактора риска развития звона в ушах на фоне ГБ.

При проведении корреляционного анализа была установлена статистически значимая обратная связь между возрастом и оценками по шкалам FPS ($\rho=-0,13$; 95% ДИ от -0,25 до -0,002; $p=0,0457$), ВАШ ($\rho=-0,13$; 95% ДИ от -0,25 до -0,004; $p=0,0425$; рис. 4) и шкале Балашовой ($\rho=-0,14$; 95% ДИ от -0,26 до -0,01; $p=0,0327$; рис. 5).

Средние оценки интенсивности и выраженности ГБ снижаются по мере увеличения возраста. Так, дети в возрасте 6–8 лет оценивают боль как более тяжелую и интенсивную по сравнению с детьми в возрасте 15–18 лет.

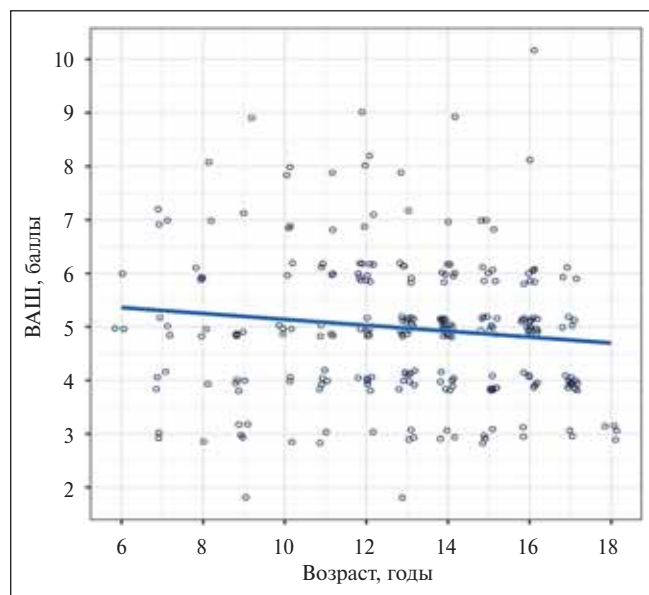


Рис. 4. Оценка выраженности болевых ощущений по ВАШ в зависимости от возраста

Fig. 4. Assessment of pain intensity according to VAS depending on age

Аналогичные данные были получены по всем трем шкалам (по шкале лиц, ВАШ и шкале Балашовой). Резуль-

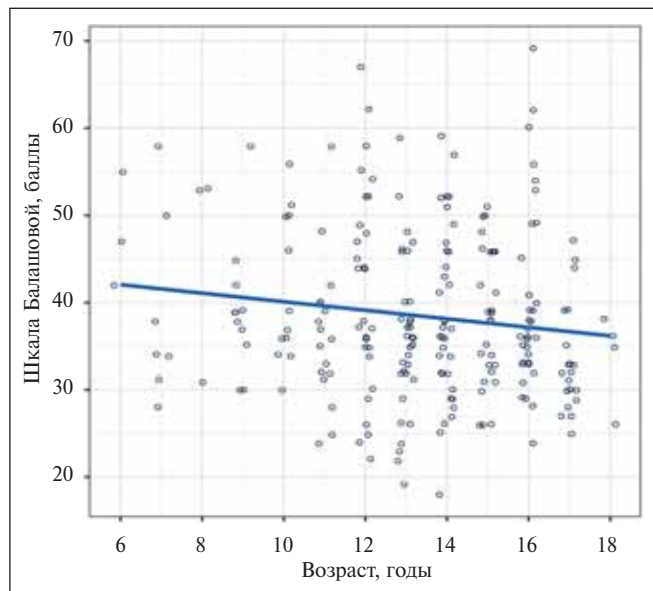


Рис. 5. Оценка выраженности болевых ощущений по шкале Балашовой в зависимости от возраста

Fig. 5. Assessment of pain intensity according to the Balashova scale depending on age

Провоцирующие факторы приступа ГБ в разных возрастных группах, n (%)

Triggering factors for headache attacks in different age groups, n (%)

Факторы	Группа			
	общая	1-я	2-я	3-я
Еда и напитки:				
всего	60 (24)	17 (32,7)	22 (19,5)	21 (24,7)
голод	16 (6,4)	3 (5,8)	5 (4,4)	8 (9,4)
шоколад	19 (7,6)	6 (11,5)	7 (6,2)	6 (7,1)
кофе	5 (2)	2 (3,8)	2 (1,8)	1 (1,2)
сыр	9 (3,6)	3 (5,8)	5 (4,4)	1 (1,2)
орехи	10 (4)	2 (3,8)	3 (2,7)	5 (5,9)
Физическая нагрузка				
всего	80 (32)	12 (23,1)	37 (32,7)	31 (36,5)
кашель	10 (4)	1 (1,9)	2 (1,8)	7 (8,2)
чиханье	13 (5,2)	1 (1,9)	6 (5,3)	6 (7,1)
физические упражнения	29 (11,6)	4 (7,7)	14 (12,4)	11 (12,9)
Стрессовые ситуации:				
всего	131 (52,4)	25 (48,1)	58 (51,3)	48 (56,5)
на учебе	69 (27,6)	13 (25)	32 (28,3)	24 (28,2)
в семье	62 (24,8)	12 (23,1)	26 (23)	24 (28,2)
Сон:				
недосыпание	96 (38,4)	20 (38,5)	45 (39,8)	31 (36,5)
избыточный сон	74 (29,6)	18 (34,6)	37 (32,7)	19 (22,4)
изменение режима сна	37 (14,8)	8 (15,4)	14 (12,4)	15 (17,6)
Перемена погоды	105 (42)	20 (38,5)	48 (42,5)	37 (43,5)
Солнечный свет	32 (12,8)	5 (9,6)	17 (15)	10 (11,8)

таты примерно сопоставимы. Наблюдается устойчивая тенденция к оценке боли как более тяжелой и интенсивной детьми в возрасте 6–8 лет, по сравнению с детьми 16–18 лет.

Результаты исследования указывают на то, что в качестве триггера ГБ у детей могут выступать различные факторы, в том числе употребление различных пищевых продуктов и напитков, физическая нагрузка, стресс, режим сна, перемена погоды и солнечной активности (см. таблицу).

В таблице представлены симптомы, сопровождающие приступы ГБ в разных возрастных группах. В общей группе пациентов тошнота регистрировалась в 32% случаев (n=80). Статистически значимых различий между группами не было выявлено. Однако в 1-й группе пациентов на тошноту жаловались 34,6% пациентов (n=18), во 2-й – 33,6% (n=38), а в 3-й она отмечалась у 28,2% подростков (n=24), при этом наблюдалось снижение процентной представленности этого симптома по мере взросления ребенка. Рвота в общей группе была зафиксирована у 19,2% пациентов (n=48), в 1-й группе – в 23,1% случаев (n=12), во 2-й – у 18,6% пациентов (n=21), в 3-й – у 17,6% (n=15), т. е. зафиксировано снижение ее частоты с возрастом.

Повышенная чувствительность к яркому свету регистрировалась в общей группе у 16,8% пациентов (n=42), в 1-й группе – у 11,5% (n=6), во 2-й – у 18,6% (n=21), в 3-й – у 17,6% (n=15). Диарея в общей группе наблюдалась у 6,8% пациентов (n=17). В 1-й группе она выявлена в 5,8% случаев (n=3), во 2-й – в 6,2% (n=7), в 3-й – в 8,2% (n=7); также отмечалось увеличение частоты жалоб на диарею с возрастом. Запор в общей группе регистрировался у 8,4% пациентов (n=21), в 1-й группе – у 3,8% (n=2), во 2-й – у 9,7% (n=11), в 3-й – у 9,4% (n=8).

По мере роста пациентов возрастало провоцирующее влияние повышенной чувствительности к звукам, в общей группе ее частота составляла 7,2% (n=18), в 1-й группе – 3,8% (n=2), во 2-й – 6,2% (n=7), в 3-й – 10,6% (n=9). По мере взросления пациента наблюдалась повышенная чувствительность к запахам, в общей группе она была выявлена у 8% пациентов (n=20), в 1-й группе – у 5,8% (n=3), во 2-й и 3-й группах – у 7,1% (n=8) и 10,6% (n=9).

Обсуждение. Мигрень является распространенным первичным неврологическим заболеванием, в большинстве случаев имеющим клиническую манифестацию в детском и подростковом возрасте. В нашем исследовании, включавшем 250 пациентов детского возраста (66,4% девочек и 33,6% мальчиков), показано, что средний возраст дебюта ГБ составляет 11 [9; 13] лет. У девочек по мере увеличения возраста нарастает частота жалоб на ГБ. Среди пациентов 1-й группы (старший дошкольный и младший школьный возраст) мигрень выявлялась в 40,4% случаев, во 2-й группе

(средний школьный возраст) — в 31,9% и в 3-й группе (старший школьный возраст) — в 29,4% наблюдений.

Проведенное исследование позволило выделить некоторые закономерности течения мигрени у детей. Была выявлена значимая корреляция между следующими характеристиками: возрастом ребенка и развитием ГБ в сочетании со рвотой; возрастом и избыточным сном как триггером ГБ; возрастом и звоном в ушах (в качестве сопутствующего симптома при ГБ); возрастом и оценками по шкалам лиц, ВАШ, а также шкале Балашовой. Полученные данные в определенной мере согласуются с результатами исследований, полученными другими авторами [10, 15, 16]. Так, в исследованиях, проведенных А.Е. Понятишиным и соавт. [11], показано, что в структуре мигренозного приступа встречаются клинические феномены, не упомянутые в критериях диагностики мигрени, однако оказывающие существенное влияние на пациентов. К числу таких симптомов относят в том числе гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, рвота, боль в животе, анорексия, избыточное газообразование, понос, запор. Ряд этих симптомов могут появляться у ребенка задолго до развития характерной пароксизмальной ГБ, складываясь в уникальные симптомокомплексы — «периодические синдромы детского возраста». Авторы описывают «синдром циклической рвоты», который нередко возникает у детей на фоне мигрени. Циклическая рвота отмечается у 0,04–1,90% детей и является второй по частоте (после гастроэзофагеального рефлюкса) причиной рекуррентной рвоты в педиатрической популяции. Дебют приходится на дошкольный возраст (чаще в 4–5 лет). С возрастом частота сочетанной патологии снижается [11]. Аналогичные данные приводят О.В. Сероусова и соавт. [12], которые указывают на более частую ассоциацию мигрени с тошнотой и рвотой у детей по сравнению со взрослыми. При этом ранний дебют мигренозных приступов чаще сопряжен с выраженной тошнотой и рвотой. Не выявлено зависимости гастроинтестинальных проявлений от пола пациента, наличия ауры в приступе, частоты атак и числа болевых дней [12]. В нашем исследовании была показана отрицательная взаимосвязь между возрастом пациента и частотой рвоты и абдоминальной боли, что согласуется с данными сходных исследований [17].

До возраста полового созревания половых различий в распространенности мигрени не существует, но в более старшем подростковом возрасте преобладает женский пол. Оценки распространенности мигрени варьируют от 1 до 3% в возрасте 7 лет и от 4 до 11% в возрасте от 7 до 15 лет. В целом в возрасте 7–15 лет представленность мигрени у девочек в 2–3 раза выше, чем у мальчиков [18]. Рвота как симптом, сопровождающий приступ мигрени, весьма характерна для детей с мигренью. Рецидивирующая рвота часто возникает у малышей первых двух лет жизни, причем задолго до появления мигренозной ГБ и других связанных с ней симптомов [18]. При этом специальные исследования демонстрируют крайне низкий уровень осведомленности врачей об этих особенностях и, соответственно, их верификации в повседневной педиатрической практике [19].

Наше исследование пациентов разных возрастных групп позволило продемонстрировать закономерную возрастную динамику характерных мигренозных проявлений. Увеличение возраста на 1 год приводит к снижению жалоб на ГБ в сочетании со рвотой в среднем в 1,17 раза. Достиже-

ние ребенком возраста 14 лет значительно снижает риск развития сочетанной ГБ и рвоты. Вместе с тем возраст 9–14 лет можно рассматривать как критический период, один из факторов риска развития ГБ в сочетании со рвотой.

Роль нарушений сна в клиническом течении мигрени хорошо известна. На наличие корреляционной зависимости между возрастом и избыточным сном как триггером ГБ также указывают ряд авторов. А.Р. Артеменко и соавт. [10] указывают на то, что ГБ на фоне избыточного сна значительно чаще наблюдается у детей, тогда как у взрослых и пожилых людей преобладает ГБ, связанная с недостаточным сном, инсомнией. Инсомния у взрослых пациентов с мигренью встречается часто, ее распространенность варьирует от 21 до 69% [20]. Недостаточная или избыточная продолжительность сна, смена часовых поясов способны спровоцировать ГБ, а избыточный сон в определенные дни закономерно сопровождается тяжелым приступом мигрени, при этом наличие длительно существующих расстройств сна и субъективная неудовлетворенность ночным сном — важнейшие факторы хронизации мигрени [21]. В нашем исследовании показаны особенности взаимообусловленности мигрени и характеристик сна в детском возрасте. Была выявлена значимая корреляция между возрастом и избыточным сном как триггером ГБ. Так, с увеличением возраста пациента на 1 год избыточный сон значительно чаще (в 1,1 раза) выступает фактором, провоцирующим ГБ. Избыточный сон может провоцировать ГБ у детей в возрасте 13 лет. Однако по мере взросления этот фактор утрачивает свою значимость.

Известно, что существует определенная зависимость между выраженностью болевых ощущений (субъективная оценка) и возрастом пациентов. Как правило, дети раннего возраста оценивают боль как более выраженную, интенсивную. Это связано, прежде всего, с субъективным восприятием боли. Дети раннего возраста более остро реагируют на болевые ощущения [22]. Для детей боль выступает в качестве фактора, который резко снижает качество жизни, ограничивает их возможности, тогда как с возрастом интенсивность воздействия этого фактора снижается, человек становится менее восприимчивым к боли, способен с ней совладать. Н.С. Павленко сделана попытка ввести критерии интенсивности ГБ для диагностики ГБ у детей [23]. Так, легкая ГБ определялась как возникающая «время от времени», а сильная — как боль, способная «довести ребенка до слез или уложить в постель». Исследование проводилось в течение 23 лет. Наблюдали специальную группу из 73 детей в возрасте от 9 до 15 лет с отчетливыми признаками мигрени в сравнении с аналогичной группой детей, не страдающих ГБ. Было показано, что 60% из тех, кто страдал мигренозными цефалгиями, все еще испытывают приступы мигрени спустя 23 года. Однако в половине случаев атаки стали менее частыми, а интенсивность менее сильной [23]. В нашем исследовании было показано, что средние оценки интенсивности и выраженности ГБ снижаются по мере увеличения возраста. Так, дети в возрасте 6–8 лет оценивают боль как более тяжелую и интенсивную по сравнению с детьми в возрасте 15–18 лет. Во многом это связано с особенностями болевого поведения и субъективного восприятия боли в детском возрасте. Это подтверждается данными корреляционного анализа, который показал статистически значимую обратную связь между возрастом и оценками по шкалам FPS.

На наличие взаимосвязи между возрастом и звоном в ушах (в качестве сопутствующего симптома при ГБ) указывают исследования, проведенные рядом авторов. Так, А.Р. Артеменко и соавт. [10] отмечают, что шум в ушах является симптомом многих заболеваний, что требует мультидисциплинарного подхода при обследовании и лечении данной категории пациентов. Такая патология часто наблюдается у детей на фоне ГБ.

Существует гипотеза, согласно которой вестибулярные нарушения при мигрени (такие как головокружение, шум в ушах) рассматриваются как мигренозная аура, в основе которой лежит феномен распространяющейся корковой депрессии, представляющей собой волну деполяризации, которая зарождается в затылочной коре и медленно продвигается в более вентрально расположенные зоны. Вестибулярные нарушения также могут быть обусловлены высвобождением нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитониноподобный пептид), которые обладают стимулирующим действием на импульсную активность сенсорного эпителия внутреннего уха и вестибулярных ядер ствола мозга. Помимо существования вестибулярной мигрени как самостоятельной формы ГБ, можно выделить и другие мигрень-ассоциированные вестибулярные расстройства, наиболее частыми из которых являются такие неспецифические симптомы, как укачивание или болезнь движения [24]. Несмотря на дискуссионный характер этих представле-

ний, клиническое значение вестибулярных нарушений при мигрени и высокая частота их в детской популяции требуют их оценки. В нашем исследовании была выявлена корреляционная зависимость между такими показателями, как возраст и звон в ушах (в качестве сопутствующего симптома при ГБ). Так, с увеличением возраста на 1 год частота возникновения звона в ушах как сопутствующего симптома значительно увеличивается (в 1,25 раза). Возраст 14–16 лет выступает в качестве фактора риска развития звона в ушах на фоне ГБ, что показывает необходимость верификации этого феномена у детей с мигренью.

Заключение. Течение мигрени в детском возрасте имеет много особенностей и клинических вариантов, с чем связан низкий уровень ее диагностики. Диагностика мигрени у детей является клинической и не опирается только на формальные критерии, но предполагает учет множества ее форм у детей. Также необходимо учитывать влияние факторов, провоцирующих приступ мигрени, которые являются строго индивидуальными [25]. Анализ множества особенностей проявлений мигрени способствует оптимизации диагностики и ведения пациентов [26]. Дети, страдающие данным заболеванием, — это уникальная группа пациентов с мигренью, для диагностики и эффективного лечения которой требуется детальный анализ клинических проявлений и течения как собственно ГБ, так и множества сопутствующих расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bergmans RS, Smith J. Associations of mental health and chronic physical illness during childhood with major depression in later life. *Aging Ment Health*. 2022 Sep;26(9):1813–20. doi: 10.1080/13607863.2021.1958143. Epub 2021 Aug 6.
2. Greene K, Irwin SL, Gelfand AA. Pediatric Migraine: An Update. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):815–33. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.009. Epub 2019 Aug 31.
3. Forland-Schill A, Berring-Uldum A, Debes NM. Migraine Pathophysiology in Children and Adolescents: A Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2022 Jun;37(7):642–51. doi: 10.1177/08830738221100888. Epub 2022 May 23.
4. Liu A. Headaches. *Pediatr Ann*. 2021 Dec;50(12):e479–e485. doi: 10.3928/19382359-20211112-01. Epub 2021 Dec 1.
5. Международная классификация головной боли (3-е издание, 2018). Адаптированная русскоязычная версия подготовлена по инициативе Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ). Доступно по ссылке: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2022/09/ICHD-3-Russian.pdf> [*Mezhdunarodnaya klassifikatsiya glavnoi boli (3-e izdanie, 2018). Adaptirovannaya russkoyazychnaya versiya podgotovlena po initsiative Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu glavnoi boli (ROIGB)*] [International Classification of Headache (3rd edition, 2018). Adapted Russian version prepared on the initiative of the Russian Society for the Study of Headache (ROIGB)]. Available from: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2022/09/ICHD-3-Russian.pdf> (In Russ.).
6. Филатова ЕГ, Осипова В., Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-27112020-4-4-14
7. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. doi: 10.14412/2074-27112020-4-4-14 (In Russ.).
8. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109–16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116
9. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109–16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.).
10. Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Метод неинвазивной нейростимуляции с помощью устройства Cefaly® в лечении головной боли. *Доктор.Ру*. 2021;20(5):26–32. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-26-32
11. Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Non-invasive Neural Stimulation with Cefaly in Headache Management. *Doctor.Ru*. 2021;20(5):26–32. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-26-32 (In Russ.).
12. Колпакова ЕВ, Жаде СА, Куринная ЕА и др. Шум в ушах: диагностические параллели. *Инновационная медицина Кубани*. 2018;4(12):44–52.
13. Колпакова ЕВ, Жаде СА, Куринная ЕА, et al. Entotic sound: diagnostic parallels. *Innovatsionnaya meditsina Kubani = Innovative Medicine of Kuban*. 2018;(4):44–52 (In Russ.).
14. Артеменко АР, Шавловская ОА, Осипова ВВ и др. Головные боли, связанные со сном: клинические особенности и подходы к лечению. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020;1(1):35–46. doi: 10.17816/2686-8997-2020-1-01-35-46
15. Артеменко АР, Шавловская ОА, Осипова ВВ, et al. Sleep-related headaches: clinical features and treatment approaches. *Nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2020;1(1):35–46. doi: 10.17816/2686-8997-2020-1-01-35-46 (In Russ.).
16. Понятишин АЕ, Пальчик АБ, Приворотская ВВ, Глебовская ОИ. Эквиваленты мигрени у детей. Периодические синдромы

- детского возраста. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Русский журнал детской неврологии*. 2016;11(3):38-48. doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-38-48 [Ponyatishin AE, Pal'chik AB, Privorotskaya VV, Glebovskaya OI. Pediatric migraine equivalents. Childhood periodic syndromes. A review of literature and the authors' clinical observations. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* = *Russian Journal of Child Neurology*. 2016;11(3):38-48. doi: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-38-48 (In Russ.)].
12. Сероусова ОВ, Карпова МИ, Долгушина АИ, Куликова ДБ. Гастроинтестинальные симптомы мигрени у детей и подростков. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6):112-8. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-112-118 [Serousova OV, Karpova MI, Dolgushina AI, Kulikova DB. Gastrointestinal symptoms of migraine in children and adolescents. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;178(6):112-8. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-112-118 (In Russ.)].
13. Осипова ВВ, Филатова ЕГ, Артеменко АР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):28-42. doi: 10.17116/jnevro20171171228-42 [Osipova VV, Filatova EG, Artemenko AR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of the Russian experts. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):28-42. doi: 10.17116/jnevro20171171228-42 (In Russ.)].
14. Карпова МИ, Долгушина АИ, Сероусова ОВ и др. Мигрень и заболевания желудочно-кишечного тракта. *Неврологический журнал*. 2019;2(24):12-22. [Karpova MI, Dolgushina AI, Serousova OV, et al. Migraine and pathology of the gastrointestinal tract. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2019;2(24):12-22 (In Russ.)].
15. Таппанов АА, Попова ТЕ, Стеблевская АЕ. Первичные головные боли в клинической практике: современные представления и новые возможности. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова*. 2019;2(15):63-74. doi: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31314 [Tappanov AA, Popova TE, Steblevskaya AE. Primary headaches in clinical practice: modern views and new opportunities. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova*. 2019;2(15):63-74. doi: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31314 (In Russ.)].
16. Albers L, von Kries R, Straube A, et al. Do pre-school episodic syndromes predict migraine in primary school children? A retrospective cohort study on health care data. *Cephalalgia*. 2019 Apr;39(4):497-503. doi: 10.1177/0333102418791820. Epub 2018 Aug 4.
17. Rao R, Hershey AD. An update on acute and preventive treatments for migraine in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*. 2020 Oct;20(10):1017-27. doi: 10.1080/14737175.2020.1797493. Epub 2020 Jul 28.
18. Al Khalili Y, Asuncion RMD, Chopra P. Migraine Headache in Childhood. 2023 Mar 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491745.
19. Al-Futaisi A. Pediatric Migraines: A Comprehensive Review and Perspectives on Diagnosis and Treatment. *Oman Med J*. 2023 May 31;38(3):e499. doi: 10.5001/omj.2023.45
20. Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Vomiting and migraine-related clinical parameters in pediatric migraine. *Headache*. 2017 Jun;57(6):899-907. doi: 10.1111/head.13109. Epub 2017 May 7.
21. Takeshima T, Wan Q, Zhang Y, et al. Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea: a comprehensive review of the literature. *J Headache Pain*. 2019 Dec 5;20(1):111. doi: 10.1186/s10194-019-1062-4
22. Евдокимова ЕМ, Табеева ГР. Инсомния у пациентов с мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):22-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-22-29 [Evdokimova EM, Tabeeva GR. Insomnia in patients with migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):22-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-22-29 (In Russ.)].
23. Павленко НС. Эпидемиология болевых синдромов у детей и подростков. Доступно по ссылке: <https://painstudy.ru/matls/review/childpain.htm?ysclid=lkw4cs5aoq932944154> (дата обращения 04.08.2023). [Pavlenko NS. *Epidemiologiya bolevykh sindromov u detey i podrostkov* [Epidemiology of pain syndromes in children and adolescents]. Available from: <https://painstudy.ru/matls/review/childpain.htm?ysclid=lkw4cs5aoq932944154> (accessed 04.08.2023) (In Russ.)].
24. Гасиева ДМ, Замерград МВ, Табеева ГР. Взаимосвязь мигрени и вестибулярных расстройств. *Эпилепсия и пароксизмальные расстройства*. 2019;11(1):88-96. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.88-96 [Gassieva DM, Zamergrad MV, Tabeeva GR. Association between migraine and vestibular disorders. *Epilepsiya i paroksizmal'nye rasstroistva* = *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(1):88-96. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.88-96 (In Russ.)].
25. Жмылёва ПВ, Табеева ГР, Сергеев АВ. Детские эквиваленты мигрени (обзор). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-94-100 [Zhmylyova PV, Tabeeva GR, Sergeev AV. Pediatric migraine equivalents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-94-100 (In Russ.)].
26. Табеева ГР. Головные боли в общей врачебной практике. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):114-21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 [Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1):114-21. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201325 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.07.2023/30.10.2023/02.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Жмылёва П.В. <https://orcid.org/0000-0001-8519-3822>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Неинтервенционная эпидемиологическая программа изучения реальной практики применения препарата кветиапин (Сероквель®) у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством (EPIDEMICUS)



Медведев В.Э.¹, Кузнецова И.Г.²

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; ²ООО «НоваМедика», Москва
¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 125124, Москва, ул. 3-я Ямского поля, 18

Полиморфизм клинических проявлений шизофрении и биполярного аффективного расстройства (БАР), поздняя обращаемость, коморбидность с соматическими заболеваниями и прием пациентами психиатра соматотропных препаратов, частое развитие нежелательных эффектов обуславливают необходимость постоянного анализа и совершенствования методов и средств психофармакотерапии.

Цель исследования — изучение особенностей применения кветиапина (Сероквель®) в реальной амбулаторной клинической практике. **Материал и методы.** Пациента включали в программу, если он нуждался в назначении препарата кветиапин (Сероквель®) или переводе на него с текущей терапии. В рамках визита программы врач вносил данные пациента и терапии в индивидуальную регистрационную карту. Полученный материал обрабатывался статистически.

Результаты. Назначение кветиапина практикующими врачами-психиатрами в России проводится не только по официальным показаниям, но и при сходных по клиническим проявлениям психопатологических расстройствах иной нозологии, таких как деменции, органические и аффективные (депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство), а также психогенно спровоцированные расстройства. До 27,3% врачей находят достаточно выраженным эффект кветиапина при смешанном аффективном состоянии в рамках динамики БАР. Кветиапин используется врачами для лечения пациентов с различной длительностью течения психического расстройства (в среднем 5,1–13,5 года), тяжестью актуального психического состояния (средний балл по шкале CGI-S 4,3–4,97) и в широком возрастном диапазоне (средний возраст 34,5–60,8 года). При назначении кветиапина врачи отмечают наличие у препарата антидепрессивной, противотревожной, седативной активности и снотворного эффекта вне зависимости от вида психического заболевания. Кветиапин назначают преимущественно в качестве первичной или возобновленной после перерыва монотерапии — 815 (64,5%) наблюдений. При этом при БАР (69,4%) и психической патологии иного генеза (64,7%) монотерапия кветиапином применяется значимо чаще, чем при шизофрении (53,8%; $p < 0,005$).

Заключение. В реальной клинической практике кветиапин воспринимается психиатрами как высокоэффективный и хорошо переносимый антипсихотик с широким спектром действия, выходящим за рамки официальных показаний. Практический опыт отечественных врачей указывает на наличие у препарата, помимо седативного, антипсихотического, антиманиакального и антидепрессивного эффектов, также и антиагитивных, прокогнитивных, анксиолитических, антирезистентных и стабилизирующих настроение свойств.

Ключевые слова: шизофрения; биполярное аффективное расстройство; кветиапин; Сероквель®.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@pfur.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ, Кузнецова ИГ. Неинтервенционная эпидемиологическая программа изучения реальной практики применения препарата кветиапин (Сероквель®) у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством (EPIDEMICUS). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):18–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-18-26

Non-interventional epidemiological program for investigating the real-life practice of using quetiapine (Seroquel®) in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder (EPIDEMICUS)

Medvedev V.E.¹, Kuznetsova I.G.²

¹Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²“NovaMedika” LLC, Moscow

¹6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia; ²18, 3rd Yamskogo polya St., Moscow 125124, Russia

The polymorphism of the clinical manifestations of schizophrenia and bipolar affective disorder (BD), late referral to the doctor, comorbidity with somatic diseases and the use of somatotrophic medications by psychiatric patients, as well as the frequent development of adverse events (AEs), require constant analysis and improvement of the methods and means of psychopharmacotherapy.

Objective: to study the characteristics of the use of quetiapine (Seroquel®) in real outpatient clinical practice.

Material and methods. A patient was enrolled in the program if there was a need to prescribe quetiapine (Seroquel®) or to switch from the current therapy to quetiapine. During the program visit, the doctor filled in an individual registration card with information about patient and therapy. The data were statistically analyzed.

Results. Quetiapine is prescribed by practicing psychiatrists in Russia not only according to the official indications, but also for psychopathological disorders of other nosology with similar clinical manifestations, such as dementia, organic and affective (depressive episode, recurrent depressive disorder), as well as psychogenic disorders. Up to 27.3% of physicians consider the effect of quetiapine to be quite sufficient in a mixed affective state within the framework of BD dynamics. Quetiapine is used by physicians to treat patients with varying duration of mental disorder (mean 5.1–13.5 years), severity of current mental state (mean CGI-S score 4.3–4.97) and a wide age range (mean age 34.5–60.8 years). When prescribing quetiapine, physicians note that the drug has antidepressant, anxiolytic, sedative and hypnotic effects, regardless of the type of mental disorder. Quetiapine is mainly prescribed as a monotherapy, either primary or resumed after a break – 815 (64.5%) observations. At the same time, quetiapine is used significantly more frequently as monotherapy for BD (69.4%) and mental illnesses of other origin (64.7%) than for schizophrenia (53.8%; $p < 0.005$).

Conclusion. In real clinical practice, quetiapine is perceived by psychiatrists as a highly effective and well-tolerated antipsychotic with a broad spectrum of activity that goes beyond the official indications. The practical experience of physicians in Russia shows that in addition to sedative, antipsychotic, antimanic and antidepressant effects, the drug also has antinegative, procognitive, anxiolytic, antiresistant and mood-stabilizing properties.

Keywords: schizophrenia; bipolar affective disorder; quetiapine; Seroquel®.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@pfur.ru

For reference: Medvedev VE, Kuznetsova IG. Non-interventional epidemiological program for investigating the real-life practice of using quetiapine (Seroquel®) in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder (EPIDEMICUS). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):18–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-18-26

Полиморфизм клинических проявлений шизофрении и биполярного аффективного расстройства (БАР), поздняя обращаемость, коморбидность с соматическими заболеваниями и прием пациентами психиатра соматотропных препаратов, частое развитие нежелательных эффектов обуславливают необходимость постоянного анализа и совершенствования методов и средств психофармакотерапии.

Помимо этого, в современной реальной клинической практике полисиндромальная структура гетерогенных психопатологических расстройств зачастую становится причиной одновременного назначения нескольких психотропных препаратов разных групп или классов, что повышает риск развития нежелательных межлекарственных взаимодействий, побочных эффектов, снижает приверженность терапии и, в конечном итоге, ее эффективность.

В связи с этим продолжается эмпирический и экспериментальный поиск путей оптимизации нейролептической терапии в соответствии с перечисленными выше условиями. Помимо разработки и внедрения антипсихотиков с усовершенствованными или принципиально новыми механизмами действия, периодически проводятся срезовые, наблюдательные, метааналитические исследования, направленные на выявление новых потенциальных целей — мишеней для уже существующих антипсихотических препаратов.

Одним из атипичных антипсихотиков второго поколения с широким спектром синдромальных эффектов, не уступающих таковым эталонных антипсихотиков второго поколения, согласно данным литературы, является кветиапин (Сероквель).

Помимо официальных показаний (шизофрения, депрессия и мания при БАР) [1, 2], согласно публикациям, кветиапин зарекомендовал себя в лечении:

- шизоаффективных психозов [3];

- психотических расстройств позднего возраста [4];
- сенестоипохондрических расстройств [5];
- тревожно-фобических расстройств, в том числе с нарушениями сна, в том числе в общей медицинской практике [6–9];
- обсессивно-компульсивных («шизообсессивных») расстройств [3].

По мнению ряда авторов, кветиапин (Сероквель) имеет высокий потенциал действия у пациентов, продемонстрировавших резистентность в отношении курсов терапии предыдущими антипсихотиками второго поколения [10, 11], в рамках психотических состояний различного генеза воздействует на нарушения поведения, такие как агрессивность, когнитивные расстройства; при терапии кветиапином (Сероквель) практически не отмечаются экстрапирамидные расстройства (ЭПР) или гиперпролактинемия [10–14].

В связи со столь широким разбросом данных представляется целесообразным оценить реальную клиническую практику его применения в России.

Целью исследования, проведенного на кафедре психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН им. Патриса Лумумбы (программа EPIDEMICUS), являлось изучение особенностей применения кветиапина (Сероквель) в реальной амбулаторной клинической практике. Проведение исследования одобрено этическим комитетом РУДН.

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

1. Верифицировать и квалифицировать диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).
2. Определить ведущие психопатологические симптомокомплексы и исходный уровень тяжести симптомов психических расстройств.

- Изучить частоту первичного назначения кветиапина (Сероквель) пациентам, а также причины замены предшествующей терапии на кветиапин (Сероквель) или присоединения препарата к актуальной психофармакотерапии.

Материал и методы. Пациента включали в программу, если, по мнению лечащего врача, он нуждался в назначении кветиапина (Сероквель) или переводе с текущей терапии на данный препарат.

Критерии включения. В исследование включались больные с верифицированным в соответствии с критериями МКБ-10 диагнозом шизофрении и БАР, старше 18 лет, мужчины и женщины, обратившиеся за амбулаторной психиатрической помощью.

Критерии не включения/исключения:

- возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных о безопасности и эффективности);
- беременность и период грудного вскармливания;
- гиперчувствительность к компонентам препарата кветиапин (Сероквель);
- наличие противопоказаний к назначению кветиапина (Сероквель) или отмеченной ранее его непереносимости;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- совместное применение с препаратами — ингибиторами цитохрома 450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин, нефазодон, а также ингибиторы протеазы ВИЧ;
- инфаркт миокарда в последние 6 мес;
- острое нарушение мозгового кровообращения в последние 6 мес;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс C по Чайлд-Пью);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 5–29 мл/мин);
- тяжелая сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по классификации NYHA);
- обострение на момент включения других тяжелых соматических заболеваний, которые, по мнению врача, могут повлиять на результаты исследования.

Кветиапин (Сероквель) должен был быть назначен врачами по показаниям и в дозах, соответствующих инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского назначения: по 1–3 таблетки от 1 до 3 раз в день вне зависимости от приема пищи.

В рамках программы планировался один визит пациента, в рамках которого врач вносил данные пациента и сведения о терапии в индивидуальную регистрационную карту пациента.

В регистрационной карте помимо основных демографических данных (пол, возраст) фиксировалась следующая информация: текущий верифицированный диагноз по МКБ-10 (F), длительность заболевания (годы, месяцы), выраженность симптомов заболевания по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), текущая психофармакотерапия, первичное назначение кветиапина (Сероквель) или перевод с другой терапии / добавление к текущей терапии, причины выбора/перевода на кветиапин (Сероквель): повышение антипсихотической

активности, необходимость более выраженного седативного эффекта, улучшение переносимости за счет отсутствия или меньшей выраженности ЭПР, низкой частоты гиперпролактинемии, выбор оригинального, а не генерического препарата.

Данные для исследования предоставили практикующие врачи-психиатры из 21 города России [Москва, Санкт-Петербург, Видное (МО), Екатеринбург, Иркутск, Йошкар-Ола, Зеленодольск, Королев (МО), Красноярск, Набережные Челны, Нижнекамск, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Саратов, Старый Оскол, Пермь, Тольятти, Чебоксары, Челябинск, Щелково (МО)].

Всего в исследование включены 1264 пациента в среднем возрасте $43,9 \pm 5,2$ года: 568 (44,9%) мужчин (средний возраст — $42,3 \pm 4,6$ года) и 696 (55,1%) женщин (средний возраст — $45,2 \pm 6,1$ года).

Средняя длительность психического заболевания на момент начала исследования составила $10,5$ года $\pm 2,9$ мес.

Средняя тяжесть состояния по шкале CGI-S на момент осмотра достигала $4,75 \pm 1,7$ балла.

В выборке преобладали больные шизофренией — 59,7% (754 наблюдения), БАР — 32,5% (411 наблюдений). Помимо этого, в исследование были включены 99 (7,8%) пациентов с иными диагнозами, которым кветиапин (Сероквель) назначался off-label¹. Распределение диагнозов пациентов согласно рубрикам МКБ-10 представлено в табл. 1.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов в выборке преобладали зависимость от психоактивных веществ (наркомании, токсикомании, алкоголизм) — 23 наблюдения (1,8%), артериальная гипертензия — 25 (2%), ишемическая болезнь сердца — 15 (1,2%), хроническая сердечная недостаточность — 10 (0,8%), хроническая ишемия мозга — 8 (0,6%), сахарный диабет, гипотиреоз — 3 (0,2%), ожирение — 3 (0,2%), хроническая обструктивная болезнь легких — 2 (0,16%) и болезнь Паркинсона — 2 (0,16%).

Полученный материал обрабатывали с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Значимость различий рассчитывали при помощи теста Колмогорова—Смирнова.

Результаты. Большинству пациентов (815 наблюдений; 64,5%) кветиапин назначался в качестве первичной или возобновленной после перерыва монотерапии манифестации или обострения актуального психического заболевания. Замена предшествующей терапии проводилась в 322 наблюдениях (25,5%; табл. 2), из них в 22 случаях врачи меняли дженерик на оригинальный препарат кветиапина (Сероквель).

Еще в 127 (10%) наблюдений доктора добавляли кветиапин (Сероквель) к текущей психофармакотерапии (табл. 3).

Дальнейшая сравнительная оценка полученных результатов проводилась дифференцированно для трех подгрупп больных (шизофрения, БАР, другие психические расстройства; табл. 4).

¹Поскольку целью исследования являлось изучение аспектов назначения кветиапина в реальной клинической практике, данная категория пациентов не была исключена из общего анализа, но выделена в отдельную подгруппу.

Таблица 1. Диагностические категории по МКБ-10 в изученной выборке (n=1264)
Table 1. Diagnostic categories according to ICD-10 in the analysed sample (n=1264)

Группа диагнозов	Рубрика МКБ-10	Число пациентов	Доля от числа пациентов с этим диагнозом, %	Доля от всей выборки, %
Шизофрения (n=754)	Параноидная (F20.0)	496	65,8	39,2
	Гебефреническая (F20.1)	17	2,3	1,3
	Кататоническая (F20.2)	10	1,3	0,8
	Недифференцированная (F20.3)	17	2,3	1,3
	Постшизофреническая депрессия (F20.4)	21	2,8	1,7
	Остаточная (F20.5)	16	2,1	1,3
	Простой тип (F20.6)	46	6,1	3,4
	Другой тип (F20.8)	73	9,7	5,8
	Неуточненная (F20.9)	58	7,6	4,6
БАР (n=411)	Текущий эпизод гипомании (F31.0)	95	23,1	7,5
	Текущий эпизод мании без психотических симптомов (F31.1)	39	9,5	3,1
	Текущий эпизод мании с психотическими симптомами (F31.2)	57	13,9	4,5
	Текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F31.3)	131	31,9	10,4
	Текущий эпизод тяжелой депрессии без психотических симптомов (F31.4)	0	0	0
	Текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами (F31.5)	18	4,4	1,4
	Текущий эпизод смешанного характера (F31.6)	71	17,3	5,6
Другие (n=99)	Деменция различного генеза (F00–F02)	28	28,3	2,2
	Органическое расстройство личности (F07)	18	18,2	1,4
	Органические непсихотические и психотические расстройства (F06)	36	36,4	2,8
	Шизотипическое расстройство (F21)	2	2	0,16
	Бредовое расстройство (F22)	1	1	0,08
	Депрессивный эпизод (F32)	2	2	0,16
	Рекуррентное депрессивное расстройство (F33.1)	2	2	0,16
	Острая реакция на стресс / расстройство приспособительных реакций (F43.0, F43.2)	6	6,1	0,47
	Соматоформное/соматизированное расстройство (F45)	4	4	0,32
Всего...		1264		100

Причинами выбора кветиапина (Сероквель) в качестве монотерапии при манифестации или обострении психопатологической симптоматики являлись предшествующий

Таблица 2. Спектр психофармакотерапевтических средств, заменяемых кветиапином
Table 2. Spectrum of psychopharmacotherapeutic agents replaced by quetiapine

Группа препаратов	Препарат	Количество замен, n (%)	Доза, мг
Антипсихотики	Алимемазин	3 (0,2)	5–50
	Аминазин	12 (0,9)	50–600
	Амисульприд	3 (0,2)	Н. д.
	Арипипразол	11 (0,9)	15
	Галоперидол	101 (8,0)	10–30
	Зипрасидон	1 (0,08)	Н. д.
	Карипразин	1 (0,08)	Н. д.
	Кветиапин (дженерик)	22 (1,7)	25–400
	Клозапин	7 (0,6)	100–400
	Клопиксол	1 (0,08)	Н. д.
	Луразидон	1 (0,08)	Н. д.
	Оланзапин	29 (2,3)	5–20
	Рisperидон	85 (6,7)	2–8
	Сульпирид	1 (0,08)	100
	Тиоридазин	4 (0,3)	25
	Тизерцин	1 (0,08)	50
	Трифлуоперазин	14 (1,1)	10–30
	Флупентиксол	2 (0,16)	Н. д.
	Хлорпротиксен	14 (1,1)	45–400

опыт или информированность врачей об антипсихотической и/или седативной активности и хорошей переносимости препарата (табл. 5). Дополнительно в 459 (36%) наблюдений доктора указывали на выбор в пользу оригинального препарата.

Обоснования замены или присоединения кветиапина к текущей психофармакотерапии представлены в табл. 6.

Психопатологические синдромы, для купирования которых назначался кветиапин (Сероквель), представлены в табл. 7 и на рисунке.

Продолжение табл. 2
Continuing of Table 2

Группа препаратов	Препарат	Количество замен, n (%)	Доза, мг
Стабилизаторы настроения	Вальпроат	1 (0,08)	Н. д.
	Габапентин	1 (0,08)	Н. д.
	Ламотриджин	3 (0,2)	Н. д.
	Литий	3 (0,2)	900
Антидепрессант	Мелипрамин	1 (0,08)	Н. д.
Анксиолитик	Бромдигидрохлор-фенилбензодиазепин	5 (0,4)	1
Всего...		327* (25,5)	

Примечание. *Отдельным пациентам на кветиапин (Сероквель) заменялись несколько препаратов. Н. д. — нет данных.

Тактика назначения кветиапина (Сероквель) в подгруппах заметно различалась (табл. 8).

Кветиапин (Сероквель) используется врачами для лечения пациентов с различной длительностью течения психического расстройства (в среднем 5,1–13,5 года), тяжестью актуального психического состояния (средний балл по шкале CGI-S – 4,3–4,97) и в широком возрастном диапазоне (средний возраст – 34,5–60,8 года).

Таблица 3. *Препараты комбинированной с кветиапином терапии*

Table 3. *Medications, used in combination with quetiapine*

Группа препаратов	Препарат	Число наблюдений, n (%)	Доза, мг
Антипсихотики	Аминазин	14 (1,1)	100–300
	Арипипразол	14 (1,1)	10–15
	Галоперидол	22 (1,8)	10–15
	Клозапин	3 (0,2)	100
	Оланзапин	23 (1,8)	5–15
	Рisperидон	49 (3,9)	2–8
	Сультрипид	1 (0,08)	100
	Тиоридазин	1 (0,08)	10
	Флюанксол	1 (0,08)	5
	Флупентиксол	2 (0,16)	Н. д.
	Хлорпропиксен	19 (1,5)	50–100
Стабилизаторы настроения	Вальпроат	11 (0,9)	500–1500
	Габалентин	1 (0,08)	300
	Карбамазепин	3 (0,2)	400
	Ламотриджин	3 (0,2)	100–200
	Литий	1 (0,08)	900
Антидепрессанты	Амитриптилин	9 (0,7)	150–200
	Венлафаксин	1 (0,08)	150
	Кломипрамин	3 (0,2)	75
	Пароксетин	2 (0,16)	20–40
	Сертралин	1 (0,08)	100
	Флуоксетин	7 (0,6)	40
Всего...		191*	

Примечание. *Часть пациентов получали несколько препаратов из разных групп.

В то же время значимо различаются средние дозы кветиапина (Сероквель), используемые для лечения пациентов разных подгрупп. Наиболее высока средняя доза препарата у больных шизофренией (359,2 мг/сут), которая значимо коррелирует с наибольшей длительностью заболевания ($13,5 \pm 2,65$ года; $r=0,87$) и тяжестью состояния ($4,97 \pm 1,6$ балла; $r=0,94$). Наименьшая доза кветиапина (Сероквель) в группе пациентов с различными диагнозами значимо коррелирует с максимальным средним возрастом ($60,8 \pm 5,9$ года; $r=0,78$) в выборке и с наименьшей тяжестью симптоматики ($4,3 \pm 0,7$ балла; $r=0,81$).

Следует отметить, что во всех подгруппах больных, не смотря на широкий спектр гетерогенной психопатологиче-

Таблица 5. *Обоснование монотерапии кветиапином (n=815)*

Table 5. *Rationale for quetiapine monotherapy (n=815)*

Причины	Число наблюдений, n (%)
Антипсихотическая эффективность	620 (76,1)
Седативное действие	660 (81,0)
Низкая частота гиперпролактинемии	452 (55,5)
Низкая частота ЭПС	660 (81,0)

Таблица 6. *Обоснование замены или присоединения кветиапина (n=449)*

Table 6. *Rationale for replacing or adding quetiapine (n=449)*

Причины	Число наблюдений, n (%)
Повышение антипсихотического эффекта	257 (57,2)
Необходимость более выраженного седативного действия	284 (63,3)
Улучшение переносимости	259 (57,7)

Таблица 4. *Сравнительные характеристики подгрупп при назначении кветиапина*

Table 4. *Comparative characteristics of subgroups when prescribing quetiapine*

Показатель	Диагноз			Вся выборка
	шизофрения	БАР	другие психические расстройства	
Мужчины, n (%)	356 (47,2)	181 (44)	47 (47,5)	568 (44,9)
Женщины, n (%)	398 (52,8)	230 (56)	52 (52,5)	696 (55,1)
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	$45,5 \pm 2,3$	$34,5 \pm 3,1$	$60,8 \pm 5,9$	$43,9 \pm 5,2$
Средний возраст начала заболевания, годы, $M \pm \sigma$	$32,4 \pm 9,3$	$28,7 \pm 5,4$	$51,6 \pm 11,5$	$33,1 \pm 12,5$
Средняя длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	$13,5 \pm 2,65$	$5,1 \pm 3,3$	$7,3 \pm 5,2$	$10,5 \pm 2,9$
Средняя тяжесть состояния по CGI-S, баллы, $M \pm \sigma$	$4,97 \pm 1,6$	$4,4 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,7$	$4,75 \pm 1,7$
Средняя доза назначаемого кветиапина, мг, $M \pm \sigma$	$359,2 \pm 75,8$	$263,7 \pm 27,7$	$102 \pm 21,6$	$299,9 \pm 29,7$

ской симптоматики, кветиапин (Сероквель) назначается преимущественно в качестве первичной или возобновленной после перерыва монотерапии — 815 (64,5%) наблюдений. При этом при БАР и психической патологии иного генеза (БАР — 69,4%, другие психические расстройства — 64,7%) монотерапия кветиапином (Сероквель) применяется значимо чаще, чем при шизофрении (53,8%; $p < 0,005$). В то же время именно при шизофрении кветиапин (Сероквель) значимо чаще (30,2%; $p < 0,005$) используется в качестве адъювантного средства.

Обсуждение. Результаты исследования показали, что назначение кветиапина (Сероквель) практикующими врачами-психиатрами в России проводится не только по официальным показаниям (шизофрения, мания и депрессия при БАР), но и при сходных по клиническим проявлениям пси-

хопатологических расстройствах иной нозологии (7,8%): деменции, органических и аффективных (депрессивный эпизод, РДР), а также психогенно спровоцированных расстройствах. По всей видимости, выбор в пользу назначения препарата делается на основании собственного клинического опыта и/или данных пострегистрационных исследований [3, 5, 6, 15]. Помимо этого, обращает на себя внимание, что при БАР до 27,3% врачей находят достаточно выраженным эффект кветиапина (Сероквель) и при смешанном аффективном состоянии, что соотносится с результатами ряда исследований [15–19]. Так, J.R. Calabrese и соавт. [19], изучая эффективность кветиапина у 542 амбулаторных пациентов с большим депрессивным эпизодом и «быстрым ритмом», характеризующимся сочетанием депрессивной и гипоманиакальной симптоматики в рамках БАР I и II типа, находят,

что во время завершающего визита респондерами по установленным в исследовании критериям являются 57,6 и 58,2% (при приеме 300 и 600 мг/сут соответственно) больных, принимавших кветиапин, против 36,1% пациентов из группы плацебо. Соотношение пациентов, достигших ремиссии, составляет 52,9% при приеме кветиапина и 28,4% на фоне приема плацебо.

При назначении кветиапина (Сероквель) у больных шизофренией в качестве основных, наиболее частых, отмечают выраженные антипсихотический/седативный и антинегативный эффекты; при БАР — эффект, стабилизирующий настроение и при мании, и при смешанном аффективном состоянии; при психических расстройствах иного генеза — дополнительные (антиипохондрический и улучшающий когнитивные процессы) эффекты. Вне зависимости от вида психических заболеваний врачи ожидают от препарата антидепрессивной, противотревожной, седативной активности и снотворного эффекта.

Обращает на себя внимание назначение врачами кветиапина для купирования кататонической (1,7%), гебефренической (2,9%) и негативной (8,8%) симптоматики при БАР, не характерной для данного заболевания. Возможно, речь идет о развитии указанной симптоматики на фоне злоупотребления психоактивными веществами у 1,8% больных или при обострении коморбидных соматических заболеваний (артериальная гипертензия — 2% наблюдений, хроническая ишемия мозга — 0,6%, сахарный диабет, гипотиреоз и ожирение — по 0,2%, болезнь Паркинсона — 0,16%). В качестве альтернативы можно предположить наличие у больных шизоаффективного расстройства.

Таблица 7. Спектр синдромальной терапевтической активности кветиапина, n (%)

Table 7. Spectrum of syndromic therapeutic activity of quetiapine

Синдром	шизофрения (n=754)	Диагноз БАР (n=411)	другие психические расстройства (n=99)	Всего (n=1264)
Галлюцинаторный	393 (52,1)	27 (6,6)	2 (2)	422 (33,4)
Бредовой	461 (61,1)	56 (13,6)	3 (3)	520 (41,1)
Кататонический	21 (2,8)	7 (1,7)	1 (1)	29 (2,3)
Гебефренический	12 (1,6)	12 (2,9)	5 (5,1)	29 (2,3)
Депрессивный	141 (18,7)	110 (26,8)	18 (18,2)	269 (21,3)
Гипо/маниакальный	65 (8,6)	112 (27,3)	0	177 (14,0)
Смешанный	103 (13,7)	112 (27,3)	6 (6,1)	221 (17,5)
Негативные расстройства	184 (24,4)	36 (8,8)	3 (3)	223 (17,6)
Апатический	76 (10,1)	56 (13,6)	4 (4)	136 (10,8)
Ангедонический	68 (9,0)	40 (9,7)	0	108 (8,5)
Абулический	68 (9,0)	35 (8,5)	1 (1)	104 (8,2)
Тревожно-фобический	123 (16,3)	117 (28,5)	46 (46,5)	286 (22,6)
Панические атаки	29 (3,8)	39 (9,5)	5 (5,1)	73 (5,8)
Обсессивно-компульсивный	23 (3,1)	37 (9,0)	0	60 (4,7)
Сенестопатический	20 (2,7)	22 (5,4)	0	42 (3,3)
Соматизированный (конверсионный, соматоформный)	14 (1,9)	12 (3,0)	8 (8,1)	34 (2,7)
Ипохондрический	42 (5,6)	29 (7,1)	29 (29,3)	100 (7,9)
Когнитивные нарушения	97 (12,9)	30 (7,3)	48 (48,5)	175 (13,8)
Инсомния	183 (24,3)	143 (34,8)	64 (64,6)	390 (30,9)
Расстройства аппетита и приема пищи	56 (7,4)	61 (14,8)	14 (14,1)	131 (10,4)

Примечание. Жирным шрифтом выделены наиболее частые синдромы для назначения кветиапина (Сероквель).

К сожалению, исходя из результатов исследования, становится очевидным, что практикующие врачи не информированы о положительном влиянии кветиапина (Сероквель) на синдромы соматизации (соматизированные, соматоформные и сенестопатические симптомокомплексы), о чем наглядно свидетельствуют научные и клинические данные [5, 10].

Например, в ходе российского психофармакотерапевтического клинического исследования установлена эффективность кветиапина (Сероквель) при нивелировании эссенциальных и фантастических сенестопатий, а также психалгий у больных шизофренией [5]. Респондерами на момент окончания терапии оказались 54,3% больных. Клиническая эффективность проявлялась как уменьшением выраженности сенестопатической симптоматики, так и редукцией негативных феноменов (когнитивных дисфункций, апатии, нарушений мышления, социальной отгороженности, некоммуникабельности). Наибольшая клиническая активность кветиапина

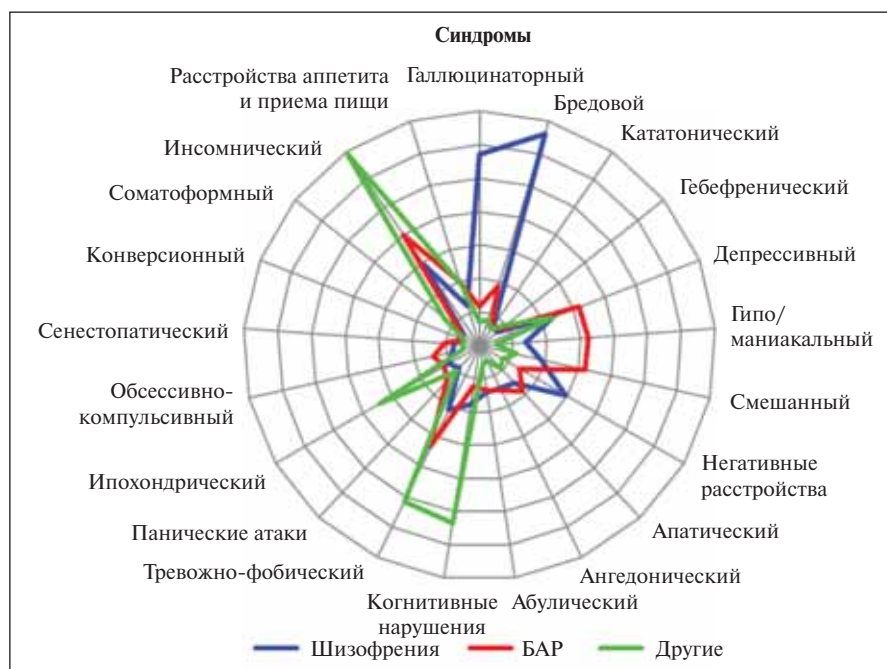
отмечена у пациентов с эссенциальными сенестопатиями. У 80% больных этой группы отмечалась значительная редукция сенестопатических (эссенциальные сенестопатии, сенестезии) и негативных расстройств. Наименьшая эффективность (29,4%) наблюдалась у больных с фантастическими сенестопатиями. Положительный ответ на терапию кветиапином, достигнутый более чем у половины больных изученной выборки, авторы расценивают как показатель высокой эффективности, поскольку сенестопатические расстройства, определяющие в совокупности с негативными изменениями картину шизофрении, относятся к числу форм, резистентных к психофармакотерапии.

Столь частое назначение кветиапина в качестве монотерапии полиморфной психопатологической симптоматики соответствует данным метаанализов и научных обзоров о широком спектре эффективности препарата [4, 10, 13, 14] и базируется на уверенности врачей в его высокой антипсихотической активности (76,1%), в наличии у него выраженных седативных свойств (81%) и низкой вероятности развития ЭПР (81%) и гиперпролактинемии (55,5%).

Причинами замены на кветиапин (Сероквель) или его комбинирования с другими психотропными препаратами также являются необходимость в более выраженном седативном (63,3%) и/или антипсихотическом (57,2%) эффекте (т. е. преодоление резистентности к предшествующему курсу терапии) и снижение выраженности нежелательных явлений (57,7%).

При этом наиболее часто кветиапином (Сероквель) заменяют другие антипсихотики (галоперидол, рисперидон, оланзапин и др.) или нормотимики, а комбинируют кветиапин, помимо этих групп препаратов, также с антидепрессантами различных групп. Можно предположить, что, присоединяя кветиапин (Сероквель) к существующей терапии, врачи предполагают не только повышение эффективности лечения, но и его хорошую переносимость, что также подтверждается результатами многочисленных исследований [3, 5, 6, 8, 9, 11, 15].

В сравнительных исследованиях указывается на лучшую переносимость кветиапина в сравнении с типичными антипсихотиками. Так, С. Link и соавт. [20] находят, что кветиапин в сравнении с хлорпромазином реже вызывает сомнолентность (14% против 19% соответственно), инсомнию (10% против 16%) и не снижает уровень артериального давления (18% наблюдений при приеме хлорпромазина). По данным L.A. Arvanitis и соавт. [21], частота



Синдромальный спектр клинической активности кветиапина, по мнению врачей¹
The syndromic spectrum of clinical activity of quetiapine, according to physicians

Таблица 8. Тактика назначения кветиапина в подгруппах, n (%)
Table 8. Tactics for prescribing quetiapine in subgroups

Тактика назначения	Диагноз			Всего (n=1264)
	шизофрения (n=754)	БАР (n=411)	другие психические расстройства (n=99)	
Первичная/возобновленная терапия	405 (53,8)	285 (69,4)	64 (64,7)	754 (59,7)
Замена предшествующей терапии	228 (30,2)	75 (18,2)	12 (12,1)	315 (24,9)
Добавление к текущей терапии	121 (16,0)	51 (12,4)	23 (23,2)	195 (15,4)

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

ЭПР при применении кветиапина составляет 4–8%, а на фоне приема галоперидола — 37%. R.S. McIntyre и соавт. [22] сообщают, что ЭПР наблюдаются у 12,7% больных, получающих кветиапин, против 59,6% больных, принимающих галоперидол ($p < 0,0001$). В исследованиях, выполненных С. Link с соавт. [20] и С. Arango, J. Bobes [23], ЭПР, включая острые дистонические реакции и паркинсонизм, не регистрируется вовсе.

Как сообщают J.S. Hellewell и соавт. [24], 97% пациентов, которые переводятся на кветиапин с других антипсихотических препаратов, предпочитают своему предшествующему лечению терапию кветиапином. Проведенный W.R. Simons и соавт. [25, 26] ретроспективный анализ информации, взятой из американской базы данных по исследованию комплаентности к антипсихотикам, доказывает, что доля пациентов, остающихся на монотерапии кветиапином, значительно выше, чем доля пациентов, получающих другие атипичные антипсихотики.

При этом установлено, что такие нежелательные явления, возникающие при приеме кветиапина, как седация, сонливость, ортостатическая гипотензия, головокружение, диспепсия, носят транзиторный и/или дозозависимый характер и нивелируются через 2–3 нед от начала терапии [23] или при уменьшении дозы препарата [5].

Заключение. Исходя из полученных данных, следует заключить, что в реальной клинической практике кветиапин (Сероквель) воспринимается психиатрами как высокоэффективный и хорошо переносимый антипсихотик с широким спектром действия, выходящим за рамки официальных показаний.

Практический опыт отечественных врачей указывает на наличие у препарата, помимо седативного, антипсихотического, антиманиакального и антидепрессивного эффектов, а также антинегативных, прокогнитивных, анксиолитических, антирезистентных и стабилизирующих настроечные свойства.

Отмеченные психиатрами прокогнитивный и анксиолитический (а также антипохондрический) эффекты у пациентов с психическими расстройствами преимущественно органического или реактивного генеза заслуживают дальнейшего целенаправленного изучения на выборках больных шизофренией и БАР. С другой стороны, требуют подтверждения в реальной клинической практике с вовлечением широкого круга специалистов данные исследований о положительном влиянии кветиапина (Сероквель) на соматизированные, соматоформные и сенестопатические симптомокомплексы в рамках психических расстройств различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сероквель® Пролонг (Seroquel® Prolong). Доступно по ссылке: <https://novamedica.com/ru/portfel/nevrologiya-cns/seroquel-prolong> [SmPC for medical use of Seroquel® Prolong. Available from: <https://novamedica.com/ru/portfel/nevrologiya-cns/seroquel-prolong>].
2. Клинические рекомендации «Биполярное аффективное расстройство» (утв. Минздравом России), 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 [Clinical guidelines “Bipolar affective disorder” (approved by the Russian Ministry of Health), 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1 (In Russ.)].
3. Ильина НА. Терапия шизофрении и шизоаффективных расстройств: опыт применения кветиапина (Сероквель). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005;7(1). [Ilyina NA. Therapy of schizophrenia and schizoaffective disorders: experience with quetiapine (Seroquel). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2005;7(1) (In Russ.)].
4. Калинин ВВ. Кветиапин (Сероквель) — атипичный нейролептик: особенности психотропного эффекта и показания. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001;3(5). [Kalinin VV. Quetiapine (Seroquel) is an atypical antipsychotic: features of the psychotropic effect and indications. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2001;3(5) (In Russ.)].
5. Бурлаков АВ, Дробизhev МЮ. К проблеме лечения шизофрении, протекающей с сенестопохондрическими расстройствами (опыт применения Сероквеля). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2003;(Прил. 2):8–10. [Burlakov AV, Drobizhev MYu. On the problem of treating schizophrenia occurring with senestopochondriacal disorders (experience with Seroquel). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2003;(Suppl. 2):8–10 (In Russ.)].
6. Аведисова АС, Спасова СА, Файзуллоев АФ. Опыт применения Сероквеля у больных вялотекущей шизофренией с преобладанием тревожных расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2003;(Прил. 2):11–3. [Avedisova AS, Spasova SA, Faizullov AF. Experience of using Seroquel in patients with sluggish schizophrenia with a predominance of anxiety disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2003;(Suppl. 2):11–3 (In Russ.)].
7. Аведисова АС, Будтуева Ф.С., Григорьева О.В. Новые возможности применения атипичного антипсихотика Сероквеля. *РМЖ*. 2010;26:1558. [Avedisova AS, Budtueva FS, Grigorieva OV. New possibilities for the use of the atypical antipsychotic Seroquel. *RMJ*. 2010;26:1558 (In Russ.)].
8. Полуэктов М.Г. Применение психотропных препаратов при хронической инсомнии в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2021;121(4-2):61–6. doi: 10.17116/jnevro202112104261 [Poluektov MG. The use of psychotropic medications for chronic insomnia in clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4-2):61–6. doi: 10.17116/jnevro202112104261 (In Russ.)].
9. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021 May 3;88(5):286–94. doi: 10.3949/ccjm.88a.20031
10. Stahl S. Antipsychotics and Mood Stabilizers: Stahl's Essential Psychopharmacology. 3rd ed. (March 31, 2008). Cambridge University Press; 2008. 248 p. ISBN-10: 0521714133
11. Медведев ВЭ. Перевод пациентов, страдающих шизофренией, с различных антипсихотиков на кветиапина фумарат замедленного высвобождения, применяемый один раз в сутки (реферат). *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2010;(4):58–62. [Medvedev VE. Switching patients with schizophrenia from various antipsychotics to once-daily sustained-release quetiapine fumarate (abstract). *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva* = *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. 2010;(4):58–62 (In Russ.)].
12. Медведев ВЭ. Возможность и оправданность перевода на атипичные антипсихотики больных шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013;(5):23–8. [Medvedev VE. Possibility and justification of transferring patients with schizophrenia to atypical antipsychotics. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* = *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013;(5):23–8 (In Russ.)].

13. Медведев ВЭ. Место кветиапина в терапии психических расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011;(2):47-53. [Medvedev VE. The place of quetiapine in the treatment of mental disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2011;(2):47-53 (In Russ.)].
14. Медведев ВЭ. Лечение шизофрении современными атипичными антипсихотическими препаратами (учебно-методическое пособие). Москва: ОАО «Кonti-Принт»; 2014. 72 с. [Medvedev VE. *Lechenie shizofrenii sovremennymi atipichnymi antipsikhoticheskimi preparatami (uchebno-metodicheskoe posobie)* [Treatment of schizophrenia with modern atypical antipsychotic drugs (educational manual)]. Moscow: Konti-Print; 2014. 72 p. (In Russ.)].
15. Петрова НН. К вопросу о терапии биполярного аффективного расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(1-2):80-6. [Petrova NN. On the issue of therapy for bipolar affective disorder. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-2):80-6 (In Russ.)].
16. Медведев ВЭ. Кветиапин при терапии биполярного аффективного расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010;(5):14-9. [Medvedev VE. Quetiapine in the treatment of bipolar affective disorder. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2010;(5):14-9 (In Russ.)].
17. Soeiro-DE-Souza MG, Dias VV, Missio G, et al. Role of quetiapine beyond its clinical efficacy in bipolar disorder: From neuroprotection to the treatment of psychiatric disorders (Review). *Exp Ther Med*. 2015 Mar;9(3):643-52. doi: 10.3892/etm.2015.2213. Epub 2015 Jan 23.
18. Muneer A. Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: a recent literature review and an update. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015 Apr 30;13(1):25-35. doi: 10.9758/cpn.2015.13.1.25
19. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999 Feb;60(2):79-88. doi: 10.4088/jcp.v60n0203
20. Link C, Arvanitis L, Miller B, et al. A multicentre, placebo-controlled, double-blind evaluation of Seroquel in hospitalised patients with acute exacerbation of chronic and subchronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharm*. 1994;4(3 Spec. Jss):385-6.
21. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*. 1997 Aug 15;42(4):233-46. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00190-x
22. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania — a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Oct;15(5):573-85. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.02.006. Epub 2005 Apr 18.
23. Arango C, Bobes J. Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin*. 2004 May;20(5):619-26. doi: 10.1185/030079904125003430
24. Hellewell JS, Kalali AH, Langham SJ, et al. Patient satisfaction and acceptability of long-term treatment with quetiapine. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 1999;3(2):105-13. doi: 10.3109/13651509909024770
25. Simons WR, Bassi R, White R. Antipsychotic compliance evaluation: a population-based managed care study of persistence with initially prescribed antipsychotic medication. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 4th Annual European Congress, Cannes, France, 11–13 November 2001.
26. Simons WR. Persistency and Compliance Evaluation (PACE): a US population-based analysis of persistency with initially prescribed antipsychotics. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists 6th Annual Meeting, Charleston, South Carolina, USA, 1–4 May 2003.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.08.2023/19.10.2023/21.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «НоваМедика». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by NovaMedica. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Медведев В.Э. <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Госпитальная летальность у пациентов с ишемическим инсультом и окклюзией крупной церебральной артерии, которым проводилась механическая тромбэктомия



Муртазалиева Д.М.^{1,2}, Закарьяева А.Р.¹, Золотов М.А.¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 127644, Москва, ул. Лобненская, 10; ²Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Окклюзия крупной церебральной артерии при ишемическом инсульте (ИИ) ассоциирована с высокой летальностью. Несмотря на результаты исследований, доказавших положительное влияние эндоваскулярной терапии на функциональный исход при ИИ, мало изучено ее влияние на госпитальную летальность от ИИ, ее сроки и структуру.

Цель исследования — изучить госпитальную летальность у пациентов с ИИ и окклюзией крупной церебральной артерии, которым проводилась механическая тромбэктомия (МТЭ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены данные 233 пациентов с ИИ и подтвержденной окклюзией крупной церебральной артерии (внутренней сонной артерии, М1- и М2-сегментов средней мозговой артерии, основной артерии), которые проходили лечение в региональном сосудистом центре больницы им. В.В. Вересаева г. Москвы в 2018 и 2022 гг. Проведено сравнение госпитальной летальности в группе пациентов, которым проводилась МТЭ, и группе пациентов, получавших базисную медикаментозную терапию.

Результаты. МТЭ проводилась 107 пациентам (46%); 126 пациентов (54%) получали только базисную терапию. Летальность среди всех включенных в исследование пациентов составила 44,2%. Среди всех летальных исходов доля пациентов с МТЭ составила лишь 7,2%, тогда как доля пациентов, получавших базисную терапию, — 36,9% ($p < 0,001$). Летальность в группе МТЭ была в 4 раза ниже, чем в группе базисной терапии, — 15,8% против 68,2% ($p < 0,001$). В группе базисной терапии существенно чаще наблюдались отек головного мозга (42% против 18,6%), геморрагическая трансформация (19,9% против 12,9%), венозная тромбоэмболия (6,3% против 3,7%) и инфекционные осложнения (42,8% против 14,3%). Летальность пациентов группы базисной терапии была выше в 1-е сутки, на 2–3-и сутки, а также на 4–7-е сутки, тогда как после первой недели заболевания различий в летальности не наблюдалось.

Заключение. Поступление пациента с ИИ в пределах «терапевтического окна» создает предпосылки для существенного снижения госпитальной летальности и частоты осложнений инсульта.

Ключевые слова: механическая тромбэктомия; окклюзия крупной церебральной артерии; ишемический инсульт; госпитальная летальность.

Контакты: Джавгарат Магомедовна Муртазалиева; djana.murt@gmail.com

Для ссылки: Муртазалиева ДМ, Закарьяева АР, Золотов МА. Госпитальная летальность у пациентов с ишемическим инсультом и окклюзией крупной церебральной артерии, которым проводилась механическая тромбэктомия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):27–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-27-31

In-hospital mortality in patients with ischemic stroke and a large cerebral artery occlusion, who underwent mechanical thrombectomy.

Murtazalieva D.M.^{1,2}, Zakaryeva A.R.¹, Zolotov M.A.¹

¹City Clinical Hospital named after V.V. Veresayev, Department of Health of Moscow, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹10, Lobnenskaya St., Moscow 127644, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Occlusion of a large cerebral artery in ischemic stroke (IS) is associated with a high mortality rate. Despite the results of studies that have demonstrated the beneficial effect of endovascular therapy on functional outcome in IS, little research has been conducted on its impact on hospital mortality in IS, its timing and structure.

Objective: to investigate hospital mortality in patients with IS and large cerebral artery occlusion, who underwent mechanical thrombectomy (MTE).

Material and methods. The retrospective study included data from 233 patients with IS and confirmed occlusion of a large cerebral artery (internal carotid artery, M1 and M2 segments of the middle cerebral artery, basilar artery) treated at the regional vascular center V.V. Veresayev Hospital, Moscow, 2018 and 2022. A comparison of hospital mortality in the group of patients who underwent MTE and the group of patients who received basic therapy was performed.

Results. MTE was performed in 107 patients (46%); 126 patients (54%) received only basic therapy. The mortality rate of all patients included in the study was 44.2%. Among all deaths, the proportion of patients with MTE was only 7.2%, while the proportion of patients on basic therapy was 36.9% ($p < 0.001$). Mortality in the MTE group was four times lower than in the basic therapy group — 15.8% compared to 68.2% ($p < 0.001$). We observed that certain manifestations were significantly more frequent in the basic therapy group: cerebral edema (42% vs. 18.6%), hemorrhagic transformation (19.9% vs. 12.9%), venous thromboembolism (6.3% vs. 3.7%) and infectious complications (42.8% vs. 14.3%). The mortality of patients in the basic therapy group was higher on the first day, on days 2–3 and also on days 4–7, while no differences in mortality were observed after the first week of the disease.

Conclusion. Admission of a patient with IS within the “therapeutic window” creates the conditions for a significant reduction in hospital mortality and the incidence of stroke complications.

Keywords: mechanical thrombectomy; occlusion of a large cerebral artery; ischemic stroke; hospital mortality.

Contact: Dzhangarat Magomedovna Murtazalieva; djana.murt@gmail.com

For reference: Murtazalieva DM, Zakaryaeva AR, Zolotov MA. In-hospital mortality in patients with ischemic stroke and a large cerebral artery occlusion, who underwent mechanical thrombectomy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):27–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-27-31

Ишемический инсульт (ИИ), обусловленный окклюзией крупной церебральной артерии (внутренней сонной артерии — ВСА; М1- и М2-сегментов средней мозговой артерии; основной артерии), отличается большим размером очага ишемии [1], более тяжелым неврологическим дефицитом [2, 3] и худшим клиническим исходом по сравнению с ИИ, вызванным окклюзией дистальных отделов интракраниальных артерий [4]. По данным К. Malhotra и соавт. [5], окклюзия крупной церебральной артерии является причиной трети всех ИИ и 9 из 10 летальных исходов. Исследования последних лет доказывают, что механическая тромбэктомия (МТЭ) улучшает функциональный исход у пациентов с ИИ, вызванным окклюзией крупной артерии [6–8]. Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали преимущество МТЭ у пациентов, поступивших как в течение 6 ч от начала симптомов заболевания, так и в более поздние сроки, при условии наличия нейровизуализационных признаков жизнеспособности ткани мозга [7, 8]. Однако до сих пор остается неясным влияние МТЭ на летальность пациентов с ИИ, поскольку имеющиеся данные противоречивы. В метаанализе, проведенном в 2016 г. М. Goyal и соавт. [6], показано, что летальность в группах МТЭ и стандартной медикаментозной терапии значимо не различалась. В исследовании DAWN, в которое были включены пациенты в «терапевтическом окне» 6–24 ч, летальность в группах МТЭ и медикаментозной терапии составила 19 и 18% соответственно [8]. Результаты другого исследования, напротив, демонстрируют преимущества МТЭ в отношении выживаемости [9]. С учетом отсутствия информации по данной проблеме в отечественной научной литературе нами проведен анализ собственных данных.

Цель исследования — изучить госпитальную летальность у пациентов с ИИ и окклюзией крупной церебральной артерии, которым проводилась МТЭ.

Материал и методы. В исследовании представлены результаты анализа данных 233 пациентов с ИИ, проходивших лечение в региональном сосудистом центре больницы им В.В. Вересаева г. Москвы в 2018 и 2022 гг. Всем пациентам при поступлении проводилась клиническая и неврологическая оценка, лабораторная и инструментальная диагностика. Тяжесть инсульта определяли по Шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of

Health Stroke Scale, NIHSS). Патогенетический вариант инсульта определялся на основании классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).

Включение в ретроспективное исследование происходило при соблюдении следующих условий: 1) наличие ИИ, подтвержденного при помощи нейровизуализации, у пациентов старше 18 лет; 2) наличие подтвержденной при помощи инструментальных исследований (КТ-ангиография сосудов головного мозга) окклюзии крупной церебральной артерии. Далее включенные в исследование пациенты подразделялись на группу эндоваскулярного (МТЭ) и медикаментозного лечения. Отбор пациентов на МТЭ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями [10]. Степень достигнутой реперфузии после МТЭ определялась по шкале TICI (Treatment in Cerebral Ischemia). Группу медикаментозной (базисной) терапии составили пациенты, которым не проводилось интервенционное лечение. МТЭ в этой группе пациентов не выполнялась в связи с поступлением в стационар более чем через 6 ч от начала заболевания, и/или оценкой по шкале Рэнкина до заболевания ≥ 2 баллов, и/или количеством баллов по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) при поступлении < 6 . Для реализации цели исследования из итоговой выборки были исключены пациенты, которым проводилась тромболитическая или этапная реперфузионная терапия.

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IMB Corporation, США) и StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Использовались параметрические и непараметрические методы сравнительного анализа.

Результаты. В анализ включены данные 233 пациентов. Средний возраст составил $70,3 \pm 17,2$ года. Соотношение пациентов по полу было примерно равным — 48% мужчин и 52% женщин. Медианная тяжесть инсульта по шкале NIHSS составила 18 баллов. У 48 (21%) пациентов наблюдался повторный инсульт. У 138 (59%) пациентов развилась окклюзия средней мозговой артерии в сегменте М1 или М2. У 24 (10%) пациентов выявлена окклюзия ВСА, у 61 пациента (26%) диагностирована тандемная окклюзия. У 10 пациентов (4%) имела место окклюзия основной артерии. МТЭ проводилась 107 пациентам (46%); 126 (54%) пациентов получали только базисную терапию. Медианное время

от поступления в стационар до пункции артерии при МТЭ составило 83,4 мин. Среди причин, по которым пациентам с окклюзией крупной церебральной артерии не проводилась МТЭ, основной было время поступления в стационар более чем через 6 ч от начала заболевания (доля таких пациентов составила 78%); 12% пациентов МТЭ не проводилась ввиду предшествующей поступлению низкой степени самообслуживания (>2 баллов по шкале Рэнкина); в 10% случаев МТЭ не проводилась по причине наличия косвенных признаков инсульта по данным нативной КТ головного мозга или оценке по шкале ASPECTS <6 баллов. Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1

Летальность среди всех включенных в исследование пациентов составила 44,2% (n=103). Среди всех летальных исходов доля пациентов с МТЭ составила лишь 7,2%, тогда как доля пациентов, получавших базисную терапию, — 36,9% (p<0,001). Летальность в группе МТЭ была в 4 раза ниже, чем в группе базисной терапии, — 15,8% (n=17) против 68,2% (n=86; p<0,001). Среди непосредственных причин госпитальной летальности преобладали отек головного мозга и инфекционные осложнения (табл. 2).

В табл. 3 представлено распределение пациентов по срокам госпитальной летальности.

Обсуждение. Внутригоспитальная летальность является информативным показателем для оценки эффективности лечения ИИ. Работы ведущих исследователей в области сосудистой неврологии и нейроинтервенции указывают на то, что в структуре причин госпитальной летальности при ИИ преобладают вторичные тромбоэмболические и инфекционные осложнения. Наиболее высокая летальность характерна для пациентов с тяжестью инсульта по шкале NIHSS выше 25 баллов [11, 12]. При этом в зарубежных исследованиях практически не анализируется роль окклюзии крупной церебральной артерии в госпитальной летальности.

На основании анализа данных работы крупного регионального сосудистого центра в 2018 и 2022 гг. нами были получены собственные данные по госпитальной летальности у пациентов с ИИ и окклюзией крупной церебральной артерии, которым проводилась МТЭ. При этом основное внимание нами уделено срокам и структуре летальности.

Проведенный анализ данных 233 пациентов с окклюзией крупной церебральной артерии продемонстрировал наличие ассоциации между проведением ревазуляризации и уровнем госпитальной летальности. В отличие от большинства проведенных ранее исследований [6–8], первичной конечной точкой в нашем исследовании явился не функциональный исход, а госпитальная летальность.

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов по группам

Table 1. Main clinical characteristics of patients by group

Показатель	Группа		P-value
	МТЭ (n=107)	базисная медикаментозная терапия (n=126)	
Средний возраст, годы, M±σ	71,7±9,4	70,4±10,3	ns
Женщины, n (%)	55 (51,4)	61 (48,3)	ns
Время от развития симптомов инсульта, мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	128 [52; 204]	340 [104; 1325]	<0,0001
Сопутствующие заболевания, n (%):			
гипертоническая болезнь	95 (88,7)	99 (92,5)	ns
фибрилляция предсердий	11 (10,2)	11 (8,5)	ns
ишемическая болезнь сердца	7 (6,4)	8 (6,8)	ns
сахарный диабет	4 (3,7)	5 (4,1)	ns
хроническая сердечная недостаточность	6 (5,1)	6 (4,8)	ns
активный рак	0	1 (0,8)	ns
NIHSS при поступлении, баллы, M±σ	17,3±4,4	19,7±5,2	<0,001
ASPECTS при поступлении, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [10; 10]	6,7 [4; 10]	<0,001
Уровень окклюзии, число пациентов, n (%):			
BCA	8 (7,4)	16 (12,6)	0,004
M1/M2	72 (67,2)	66 (52,3)	0,042
BCA+M1/M2	26 (24,2)	35 (27,7)	0,032
основная артерия	1 (0,9)	9 (7,1)	<0,001
Подтип инсульта по TOAST, n (%):			
кардиоэмболический	10 (9,4)	11 (8,9)	ns
атеротромботический	12 (11,3)	17 (13,5)	ns
неуточненный	85 (79,4)	98 (77,6)	ns
Геморрагическая трансформация, n (%):			
бессимптомная	9 (8,4)	14 (11,3)	<0,001
симптомная	5 (4,5)	11 (8,7)	<0,001

Таблица 2. Структура причин госпитальной летальности, n (%)

Table 2. Structure of the causes of hospital mortality, n (%)

Причина	Группа		P-value
	МТЭ (n=107)	базисная медикаментозная терапия (n=126)	
Отек головного мозга	20 (18,6)	53 (42)	<0,001
Геморрагическая трансформация (симптомная + асимптомная)	13 (12,9)	25 (19,9)	0,0002
Вторичные тромбоэмболические осложнения	4 (3,7)	8 (6,3)	<0,001
Инфекционные осложнения	15 (14,3)	54 (42,8)	<0,001

Таблица 3. Распределение пациентов по срокам госпитальной летальности, n (%)

Table 3. Distribution of patients by time of hospital mortality, n (%)

Срок госпитальной летальности	МТЭ (n=107)	Группа базисная медикаментозная терапия (n=126)	P-value
1-е сутки	0	10 (7,9)	<0,001
2–3-и сутки	6 (5,6)	23 (18,2)	<0,001
4–7-е сутки	2 (1,8)	42 (33,3)	<0,001
8–30-е сутки	9 (8,4)	12 (8,7)	ns

Примечание. В скобках указана доля от числа пациентов в каждой группе, %.

Летальность в группе МТЭ была в 4 раза ниже, чем в группе базисной терапии, — 15,8% против 68,2%. Среди всех летальных исходов лишь каждый шестой-седьмой имел место у пациентов из группы интервенционного лечения, тогда как все остальные наблюдались при базисной терапии. Данный результат может свидетельствовать о том, что эндоваскулярное лечение ассоциировано с существенно более низкой летальностью у пациентов с ИИ на фоне окклюзии крупной артерии, что соотносится с результатами исследований, проведенных R.G. Nogueira и соавт. [8] и R.R. Karamchandani и соавт. [9]. Однако прямое сравнение результатов лечения в группах эндоваскулярной и базисной терапии в нашем исследовании имеет существенные ограничения, связанные с тем, что пациенты второй группы поступали в стационар в среднем на 3,5 ч позднее, имели более обширное необратимое поражение головного мозга при первичной визуализации (больше на 3 балла по ASPECTS) и более тяжелый неврологический дефицит (больше на 2,5 балла по NIHSS). Также в группе базисной терапии чаще наблюдались окклюзия ВСА (12,6% против 7,4%) и тандемная окклюзия (27,7% против 24,2%). Важно отметить, что в данную группу попали 9 из 10 случаев базиллярной окклюзии, которая, как известно, в отсутствие эндоваскулярного лечения сопряжена с высокой вероятностью летального исхода [13]. При этом группы не различались по возрасту, сопутствующим заболеваниям и патогенетическому подтипу инсульта.

Примечательно, что частота встречаемости как бессимптомной, так и клинически явной геморрагической трансформации оказалась выше в группе базисной терапии. Это может быть связано с нарушением проницаемости капилляров в области ишемии, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, при которых последующее спонтанное восстановление кровотока вызывает кровоизлияние в некротизированную ткань головного мозга [14, 15]. В группе эндоваскулярного лечения частота симптомной геморрагической трансформации составила 4,5%, что соотносится с результатами крупных исследований [16, 17].

Проведенное нами исследование продемонстрировало различия между изучаемыми группами в структуре причин летального исхода. Так, в группе базисной терапии существенно чаще наблюдались отек головного мозга (42% против 18,6%), геморрагическая трансформация (19,9% против 12,9%), венозная тромбоэмболия (6,3% против 3,7%) и инфекционные осложнения (42,8% против 14,3%). Полученные результаты соотносятся с данными исследования M. Thoen и соавт. [18], в котором было продемонстрировано снижение риска отека головного мозга у пациентов с выполненной реперфузионной терапией. Также полученные результаты соотносятся с результатами других исследований, демонстрирующих снижение числа вторичных осложнений при проведении реперфузионной терапии [19]. Примечательно, что изученные группы различались также по срокам летального исхода. Летальность пациентов группы базисной терапии была выше в 1-е сутки, на 2–3-и сутки, а также на 4–7-е сутки, тогда как после первой недели заболевания различия в летальности не наблюдалось. Это может быть связано с тем, что отек головного мозга постепенно регрессирует после 7–8-го дня инсульта.

Заключение. Таким образом, поступление пациента с ИИ в пределах «терапевтического окна» создает предпосылки для существенного снижения госпитальной летальности и частоты осложнений инсульта. Более позднее поступление пациента и невозможность проведения эндоваскулярного лечения сопряжены с высокой госпитальной летальностью вследствие осложнений инсульта. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о необходимости усиления мероприятий, направленных на более раннее поступление пациента с признаками окклюзии крупной артерии в региональный сосудистый центр.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, et al. Viruses and Multiple Sclerosis: From Mechanisms and Pathways to Translational Research Opportunities. *Mol Neurobiol*. 2017 Jul;54(5):3911–23. doi: 10.1007/s12035-017-0530-6. Epub 2017 Apr 28.
- Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1153–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000604. Epub 2013 Mar 7.
- Cooray C, Fekete K, Mikulik R, et al. Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis. *Int J Stroke*. 2015 Aug;10(6):822–9. doi: 10.1111/ijss.12451. Epub 2015 Jan 15.
- Smith WS, Tsao JW, Billings ME, et al. Prognostic significance of angiographically confirmed large vessel intracranial occlusion in patients presenting with acute brain ischemia. *Neurocrit Care*. 2006;4(1):14–7. doi: 10.1385/ncc.4.1:014
- Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic Strokes Due to Large-Vessel Occlusions Contribute Disproportionately to Stroke-Related Dependence and Death: A Review. *Front Neurol*. 2017 Nov 30;8:651. doi: 10.3389/fneur.2017.00651
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723–31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. Epub 2016 Feb 18.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):708–18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973. Epub 2018 Jan 24.

8. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442. Epub 2017 Nov 11.
9. Karamchandani RR, Rhoten JB, Strong D, et al. Mortality after large artery occlusion acute ischemic stroke. *Sci Rep*. 2021 May 11;11(1):10033. doi: 10.1038/s41598-021-89638-x
10. Савелло АВ, Вознюк ИА, Свистов ДВ. Внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в острейшем периоде (клинические рекомендации Ассоциации нейрохирургов России). Санкт-Петербург; 2015. [Savello AV, Voznyuk IA, Svistov DV. *Vnutrisosudistoe lechenie ishemicheskogo insulta v ostreishem periode (klinicheskie rekomendatsii Assotsiatsii neirokhirurgov Rossii)* [Intravascular treatment of ischemic stroke in the acute period. Clinical recommendations of Russian Neurosurgery Association]. St. Petersburg; 2015 (In Russ.)].
11. Rodriguez Lucci F, Pujol Lereis V, Ameriso S, et al. Mortalidad intrahospitalaria por accidente cerebrovascular [In-hospital mortality due to stroke]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(4):331-4.
12. Shah B, Bartaula B, Adhikari J, et al. Predictors of In-hospital Mortality of Acute Ischemic Stroke in Adult Population. *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Oct-Dec;8(4):591-4. doi: 10.4103/jnpr.jnpr_265_17
13. Ritvonen J, Sairanen T, Silvennoinen H, et al. Outcomes and long-term mortality after basilar artery occlusion-A cohort with up to 20 years' follow-up. *Eur J Neurol*. 2021 Mar;28(3):816-22. doi: 10.1111/ene.14628. Epub 2020 Dec 1.
14. Ogata Y, Yutani C, Imakita M, et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke. *Stroke*. 1989 Jul;20(7):876-83. doi: 10.1161/01.str.20.7.876
15. Петров МГ, Кучеренко СС, Топузова МП. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):41-50. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50 [Petrov MG, Kucherenko SS, Topuzova MP. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):41-50. doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50 (In Russ.)].
16. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905. Epub 2015 Feb 11.
17. Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(Прил. 2):15-21. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21 [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2S):15-21. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21 (In Russ.)].
18. Thoren M, Escudero-Martinez I, Andersson T, et al. Reperfusion by endovascular thrombectomy and early cerebral edema in anterior circulation stroke: Results from the SITS-International Stroke Thrombectomy Registry. *Int J Stroke*. 2023 Jun 17;17474930231180451. doi: 10.1177/17474930231180451. Epub ahead of print.
19. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, et al. Mortality Risk in Acute Ischemic Stroke Patients With Large Vessel Occlusion Treated With Mechanical Thrombectomy. *J Am Heart Assoc*. 2019 Nov 5;8(21):e014425. doi: 10.1161/JAHA.119.014425. Epub 2019 Oct 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.07.2023/22.10.2023/24.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Муртазалиева Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-8162-2359>

Закарьяева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5563-4890>

Золотов М.А. <https://orcid.org/0000-0003-0071-8525>

Влияние дофаминергической терапии на слезоотделение при болезни Паркинсона



Пилипович А.А.¹, Воробьева О.В.¹, Макаров С.А.¹, Кучук А.В.²

¹Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Распространенность синдрома сухого глаза (ССГ) при болезни Паркинсона (БП) достигает 87% и приводит к снижению качества жизни многих пациентов.

Цель исследования — оценить функцию слезоотделения и влияние на нее дофаминергической терапии у пациентов с БП.

Материал и методы. В исследование вошли 43 пациента с БП II–III стадии по Хену и Яру, получающие терапию леводопой ($n=17$), амантадинами ($n=13$), агонистами дофаминовых рецепторов (АДР; $n=28$), они были обследованы с использованием теста Ширмера для измерения количества слезы, Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS-IV), Шкалы повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab and England Activities of Daily Living, Sch&En), суммарного индекса Опросника качества жизни при болезни Паркинсона (the Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index, PDQ-39 SI), Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), Опросника немоторных симптомов (Non-Motor Symptom Questionnaire, NMSQ), Шкалы Американской урологической ассоциации (The American Urological Association symptoms Scale, AUA), Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS), Бристольской шкалы (Bristol Stool Form Scale, BSFS); также измеряли количество слюны.

Результаты. Недостаточность слезоотделения выявлена у 49% пациентов. Она встречалась чаще ($\chi^2=9,546$; $p=0,003$) у лиц, принимающих амантадин, и коррелировала с суточной дозой амантадина ($r_S=-0,359$), не зависела от факта приема АДР и леводопы и их дозы, но коррелировала с оценкой по UPDRS-IV ($r_S=-0,463$), а именно — с наличием и длительностью периодов выключения. Недостаточность слезоотделения коррелировала с оценкой по Sch&En ($r_S=0,321$) и немоторными показателями: UPDRS-IV ($r_S=-0,302$), NMSQ ($r_S=-0,435$), доменом «запоры» GSRS ($r_S=-0,362$), Бристольской шкалой ($r_S=0,363$). Она не зависела от возраста, пола, стадии и длительности БП, моторных симптомов паркинсонизма (оценивались в период включения), не связана с слюноотделением (хотя последнее было снижено у 39,5% пациентов).

Закключение. У половины пациентов с БП II–III стадии наблюдается недостаточность слезоотделения, которая связана с наличием и длительностью периодов выключения, тяжестью других вегетативных расстройств и приемом амантадинов, что свидетельствует о роли дофаминовой дисрегуляции, нейродегенерации вегетативных центров и холинолитической терапии в формировании ССГ при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; немоторные нарушения; вегетативные нарушения; слезоотделение; желудочно-кишечная дисфункция; амантадин; леводопы.

Контакты: Сергей Антонович Макаров; makarovmed@gmail.com

Для ссылки: Пилипович АА, Воробьева ОВ, Макаров СА, Кучук АВ. Влияние дофаминергической терапии на слезоотделение при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):32–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-32-39

Effect of dopaminergic therapy on lacrimation in Parkinson's disease

Pilipovich A.A.¹, Vorob'eva O.V.¹, Makarov S.A.¹, Kuchuk A.V.²

¹Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The prevalence of dry eye syndrome (DES) in Parkinson's disease (PD) reaches 87% and leads to impaired quality of life in many patients.

Objective: to evaluate the lacrimal function and the effect of dopaminergic therapy in patients with PD.

Material and methods: 43 patients with stage II–III PD according to Hoehn and Yahr (H&Y) receiving therapy with levodopa ($n=17$), amantadines ($n=13$) and dopamine receptor agonists (ADR) ($n=28$) were assessed using Schirmer's test (to estimate tear flow), sialometry, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-IV), Schwab and England Activities of Daily Living scale (Sch&En), the Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index (PDQ-39), the Mini Mental State Examination Scale (MMSE), the Non-Motor Symptom Questionnaire (NMSQ), the American Urological Association Symptom Scale (AUA), the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), the Bristol Stool Form Scale (BSFS).

Results. Lacrimal insufficiency was found in 49% of patients. It occurred more frequently ($\chi^2=9.546$; $p=0.003$) in patients taking amantadine and correlated with the daily dose of amantadine ($r_S=-0.359$). It did not depend on the intake of ADR and levodopa and their doses but cor-

related with the UPDRS-IV score ($r-S = -0.463$), namely with the presence and duration of OFF-periods. Lacrimal insufficiency correlated with the Sch&En score ($r-S = 0.321$) and non-motor parameters: UPDRSI ($r-S = -0.302$), NMSQ ($r-S = -0.435$), constipation domain of the GSRS ($r-S = -0.362$), BSFS ($r-S = 0.363$). It was not related to age, gender, stage and duration of PD, motor symptoms of parkinsonism (assessed during the ON-phase) and was not related to salivation (although it was reduced in 39.5% of patients).

Conclusion. Lacrimal insufficiency is observed in half of patients with stage II–III PD; it is related to the presence and duration of OFF-periods, the severity of other autonomic disorders and the use of amantadines, suggesting the role of dopamine dysregulation, neurodegeneration of autonomic centers and anticholinergic therapy in the development of DES in PD.

Keywords: Parkinson's disease; non-motor disorders; autonomic dysfunction; lacrimation; gastrointestinal dysfunction; amantadine; levodopa.
Contact: Sergey Antonovich Makarov; makarovmed@gmail.com

For reference: Pilipovich AA, Vorob'eva OV, Makarov SA, Kuchuk AV. Effect of dopaminergic therapy on lacrimation in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):32–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-32-39

Среди широкого спектра немоторных расстройств, характерных для болезни Паркинсона (БП), выделяют своеобразные зрительные нарушения. Предполагается, что офтальмологические проблемы при БП обусловлены дисфункцией на нескольких уровнях зрительного пути, начиная с периферического анализатора, т. е. переднего отдела глаза, сетчатки и диска зрительного нерва, и заканчивая обработкой образов на уровне коры головного мозга [1]. Соответственно, зрительные нарушения при БП очень многогранны: от сухости глаз, снижения контрастного и цветового зрения и глазодвигательных проблем до зрительно-пространственных и зрительно-перцептивных нарушений, изменений восприятия, иллюзий и галлюцинаций [2–4]. Важно подчеркнуть, что многие из офтальмологических заболеваний потенциально поддаются лечению. В общей популяции примерно 80% всех причин ухудшения зрения считаются предотвратимыми. С другой стороны, если их не лечить адекватно, они могут негативно влиять на физическую активность, повседневную деятельность и качество жизни [5]. Большинство (92%) пациентов с БП после 60 лет имеют хотя бы одно клинически значимое офтальмологическое заболевание, 44% пациентов сообщают в связи с этим о нарушении повседневного функционирования; наиболее распространенной патологией оказалась сухость глаз (86%) [6]. Тем не менее зрительные нарушения, связанные с БП, на сегодняшний день мало изучены, как и влияние на них противопаркинсонической терапии [7].

Синдром сухого глаза (ССГ) связан с нарушениями переднего отдела глаза. Он достаточно часто встречается в общей популяции (5–50%), и прогнозируется рост заболеваемости по мере старения населения [8, 9]. Проявления ССГ варьируют от дискомфорта в глазах, снижающего качество жизни, до потери зрения [10, 11]. Дискомфорт обусловлен ощущением инородного тела в глазу, «тумана» перед глазами, нечеткостью зрения. Пациенты жалуются на покраснение, боль и резь в глазах, слезотечение на ранних этапах, повышенную чувствительность к свету. В основе патогенеза ССГ лежит нарушение гомеостаза слезной пленки, связанное с аномалией век и моргания, дисфункцией мейбомиевых желез и дефицитом компонентов слезы [12]. При моргании липиды муцина и слезы распределяются по поверхности глаза, обеспечивая необходимую влажность и защиту [13].

Существуют различные объяснения развития сухости глаз при БП. Общепринятая теория состоит в том, что де-

фицит дофамина приводит к снижению частоты моргания (брадикинезия моргания) и усилению аномального незавершенного моргания. Однако к этой гипотезе надо относиться осторожно, поскольку недавние исследования показали, что частота моргания не связана со способностью к синтезу дофамина [14]. Нарушение моргания в свою очередь вызывает гиперосмолярность слезной пленки, ускоренное испарение слезы и повреждение роговицы [15]. Другая теория говорит о том, что нейродегенеративный процесс при БП затрагивает парасимпатическую нервную систему, которая регулирует секрецию слезы, в связи с чем подавляется секреторная функция слезных желез и мейбомиевых желез век, которые продуцируют секрет, образующий внешний слой слезной пленки [16, 17]. Доказательством, подтверждающим эту гипотезу, является обнаружение при БП телец Леви в симпатических и парасимпатических ганглиях (в верхнем шейном ганглии, периферическом блуждающем нерве) и в подчелюстной железе [18, 19]. Показатель слезоотделения по тесту Ширмера в ряде исследований использовался в качестве объективного инструмента, измеряющего вегетативную дисфункцию при БП, наряду с вариабельностью сердечного ритма, ортопробой и симпатическими кожными реакциями [20, 21].

Таким образом, пациенты с БП имеют высокий риск развития ССГ из-за нейродегенерации, вызывающей двигательные (аномалия движения век, снижение частоты моргания) и вегетативные (дефицит секреторной функции слезных и слезных желез, изменение состава слезы) нарушения. Распространенность ССГ при БП, по разным данным, варьирует от 53 до 87% [3, 5, 22, 23], что свидетельствует о диагностических трудностях. ССГ часто протекает бессимптомно из-за снижения чувствительности роговицы, характерной для нейродегенеративных заболеваний, в частности для БП [24, 25]; наличие когнитивных проблем и сосредоточенность на двигательных симптомах также затрудняют диагностику в данной группе пациентов [26–28]. Кроме того, на слезоотделение могут воздействовать принимаемые пациентами противопаркинсонические препараты, влияющие на холинергическую медиацию (например, амантадины); роль дофаминергической медиации в слезоотделении активно обсуждается [25]. В неврологии и офтальмологии до сих пор не разработана система междисциплинарной оценки пациента с БП, включающая в себя обследование на предмет ССГ и назначение терапии, существует очевидная нехватка сведений по этому вопросу.

Целью нашего исследования было оценить функцию слезоотделения и влияние на нее дофаминергической терапии у амбулаторных пациентов с БП.

Материал и методы. В исследовании участвовали 43 пациента с диагнозом идиопатической БП [29], согласных на процедуры исследования и имеющих возможность самостоятельно приезжать на амбулаторный прием. Не включались пациенты моложе 18 лет; с диагнозом вторичного паркинсонизма или «паркинсонизм плюс»; с наличием умеренной или тяжелой деменции (в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра; менее 24 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса); с психиатрическими заболеваниями; с сопутствующей соматической или неврологической патологией, которая могла помешать проведению или интерпретации результатов исследования; с наличием любого заболевания глазной поверхности; с предшествующей операцией на глазах; лица, использующие общие или местные офтальмологические препараты и/или контактные линзы.

Выработка слезной жидкости у пациентов определялась с помощью теста (пробы) Ширмера (Schirmer's test) [30], для измерения количества слезы использовались поло-

ски фильтровальной бумаги размером 5×50 мм, которые закладывали в конъюнктивальный мешок нижнего века на 5 мин, после чего полоску извлекали и оценивали степень их увлажнения путем измерения длины смоченного слезой участка:

- норма — 15 мм и более (у людей старше 60 лет — 10 мм и более, так как с возрастом выделение слез уменьшается);
- легкая степень угнетения слезообразования — 9–14 мм;
- средняя степень угнетения — 4–8 мм;
- тяжелая степень угнетения — менее 4 мм (у больных с синдромом Шегрена намокание составляет менее 5 мм за 5 мин).

Неврологический осмотр пациентов с БП проводился в фазу включения с использованием Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), Шкалы повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab and England Activities of Daily Living, Sch&En) и других немоторных шкал и опросников. Клинико-демографические характеристики пациентов с БП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с БП (n=43)
Table 1. Clinical characteristics of patients with PD (n=43)

Показатель	Значение	
	Me [25-й; 75-й перцентили]	min – max
Длительность заболевания, годы	3,5 [2,5; 5,5]	1–12
Стадия по H&Y (1–5)	2,5 [2,5; 2,5]	2–3
Sch&En (0–100%), %	90 [90; 100]	70–100
PDQ-39 SI (0–100%) [31, 32]	28,2 [12,17; 41,02]	5,12–64,10
UPDRS, баллы:		
сумма (0–147 баллов):	37 [33; 46]	18–77
I (0–16 баллов)	1 [0; 3]	0–5
II (0–52 балла)	9 [6; 11]	3–15
III (0–56 баллов)	26 [22; 33]	12–51
IV (0–23 балла)	1 [0; 2]	0–18
NMSQ (0–30 баллов) [33]	9 [7; 14]	0–25
MMSE (0–30 баллов)	28 [27; 29]	25–30
GSRS (0–90 баллов) [34–36]	7 [2; 19]	0–35
Слюноотделение (норма 2,5–2,8 г за 5 мин) [37, 38]	2,8 [1,8; 3,4]	0,3–7,5
BSFS [39]	3 [2; 4]	1–6
Шкала AUA [40–42] (0–35 баллов)	6,5 [3,25; 16,0]	0–28

Примечание. Me — медиана; H&Y (Hoehn and Yahr Rating Scale) — Шкала стадий болезни Паркинсона Хена и Яра; UPDRS (The Unified Parkinson's Disease Rating Scale) — Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона, части I–IV; Sch&En (The Schwab and England Activities of Daily Living scale) — Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда; PDQ-39 SI (The Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index PDQ-39) — суммарный индекс Опросника качества жизни при болезни Паркинсона; NMSQ (Non-Motor Symptom Questionnaire) — Опросник немоторных симптомов при болезни Паркинсона; MMSE (Mini Mental State Examination) — Краткая шкала оценки психического статуса; GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) — Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов; BSFS (Bristol Stool Form Scale) — Бристольская шкала формы кала; AUA (The American Urological Association symptoms Scale) — симптоматическая шкала Американской урологической ассоциации.

Включенные в исследование 43 пациента (21 женщина и 22 мужчины) в возрасте от 42 до 80 лет (медиана — 63,0 года) распределились по стадиям (по Хену и Яру, H&Y) следующим образом: 2,0 стадия — 9 (21%) пациентов, 2,5 стадия — 25 (58%) пациентов, 3,0 стадия — 9 (21%) пациентов (медиана — 2,5). Терапию препаратами леводопы (150–800 мг) получали 17 пациентов, терапию агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) — 28 пациентов, амантадинами (200–400 мг) — 13 пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием SPSS, version 26, с применением: критерия Хи-квадрат (χ^2) и критерия U Манна-Уитни для независимых выборок для непараметрических данных, рангового коэффициента корреляции Спирмена (r-S).

Результаты. Оценка слезоотделения у пациентов с БП. Слезотделение у пациентов по тесту Ширмера варьировало от 0,5 до 3,5 с (медиана 1,0 [0,5; 1,5]). Нормальное слезоотделение наблюдалось у 51%, т. е. у 22 пациентов: ≥ 15 мм — у 14 человек и ≥ 10 мм — у восьми пациентов старше 60 лет. В 49% случаев наблюдалась недостаточность продукции слезы: у трех пациентов (7%) — легкой степени и у 18 (42%) — умеренной степени тяжести. На рис. 1 представлено слезоотделение у пациентов с БП по тесту Ширмера.

При изучении влияния демографических показателей на слезоотделе-

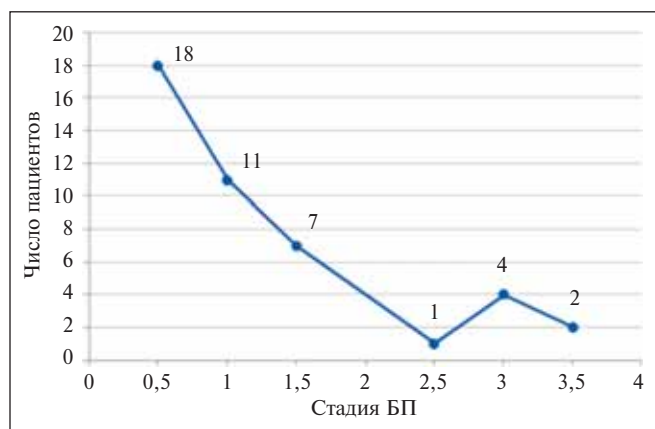


Рис. 1. Слезотечение по тесту Ширмера у пациентов с БП, мм

Fig. 1. Lacrimation in patients with PD according to Schirmer's test, mm

ние взаимосвязи с возрастом ($r-S=-0,002$; $p=0,992$) выявлено не было. Анализ связи с полом не показал зависимости ($\chi^2=1,133$; $p=0,288$), количество слезы по тесту Ширмера у мужчин и женщин выделялось одинаковое (1,0 [0,5; 1,5] против 1,0 [0,5; 1,5]; $p=0,459$).

Оценка влияния симптомов БП на слезотечение. Зависимости слезотечения от стадии и длительности БП не выявлено. Обнаружена корреляция с показателями повседневной активности по шкале Sch&En, но не с PDQ-39 (табл. 2).

Значимые корреляции слезотечения по моторным показателям шкалы UPDRS получены только с доменом UPDRS-IV — «осложнения терапии», а именно с пунктами, характеризующими наличие и длительность периодов выключения (см. табл. 2). Таким образом, слезотечение не зависело от моторных симптомов паркинсонизма (гипомимии и общей гипокинезии, глотания и саливации, тремора, ригидности, постуральных расстройств; см. табл. 2). Для исключения влияния на нашу оценку двигательных флуктуаций отдельно проанализирована группа пациентов ($n=26$), не принимающих леводопу и не имеющих перио-

дов включения-выключения. В этой группе также не было выявлено зависимости слезотечения от моторных симптомов паркинсонизма: гипомимии ($r-S=-0,070$; $p=0,736$) и общей гипокинезии ($r-S=-0,311$; $p=0,123$), тремора покоя ($r-S=-0,051$; $p=0,805$), ригидности ($r-S=-0,139$; $p=0,498$), постуральных расстройств ($r-S=0,151$; $p=0,463$) и других пунктов UPDRS-III.

Из немоторных симптомов со слезотечением (см. табл. 2) имелась обратная корреляция с доменом UPDRS-I и с общей оценкой NMSQ (чем меньше выделение слезы, тем больше немоторных симптомов), в основном за счет следующих вегетативных показателей этого опросника: снижение вкуса/обоняния (для критерия U Манна–Уитни $p=0,015$); трудности при глотании ($p=0,022$); запоры ($p=0,012$); расстройства дефекации ($p=0,002$). Кроме того, со слезотечением обратно коррелировали оценка домена «запоры» по шкале GSRS и оценка по шкале BSFS (чем меньше выделение слезы, тем хуже транзит по кишечнику). Корреляции слюно- и слезотечения не найдено (см. табл. 2), хотя слюноотделение было снижено у 17 (39,5%) пациентов.

Оценка влияния дофаминергической терапии на слезотечение при БП. Анализ слезотечения в зависимости от терапии дофаминергическими препаратами выявил следующие.

Для АДР: у лиц, получающих (16 из 28 человек) и не получающих АДР (5 из 15 человек; $\chi^2=2,216$), распространенность недостаточности слезотечения была одинаковой ($p=0,137$); интенсивность слезотечения не различалась (0,75 [0,5; 1,5] против 1,0 [0,5; 3,0]; $p=0,084$; рис. 2, а).

Для амантадина: у лиц, принимающих (11 из 13 человек) амантадин, недостаточность слезотечения встречалась чаще, чем у не принимающих (10 из 30 человек; $\chi^2=9,546$; $p=0,003$); интенсивность слезотечения была меньше (0,5 [0,5; 1,0] против 1,0 [0,5; 1,75]; $p=0,021$; рис. 2, б); количество выделяемой слезы отрицательно коррелировало с суточной дозой амантадина ($rS=-0,359$; $p=0,018$).

Для леводопы (из анализа исключены пациенты, принимающие амантадин): недостаточность слезотечения одинаково часто встречалась у лиц, получающих (3 из 10 че-

Таблица 2. Корреляции слезотечения по тесту Ширмера с симптомами БП
Table 2. Correlation of lacrimal function according to Schirmer's test with symptoms of PD

г-S (p)	Стадия H&Y	Длительность БП	Шкала Sch&En	PDQ-39	NMSQ	MMSE
Тест Ширмера	0,087 (0,58)	-0,106 (0,509)	0,321* (0,036)	-0,199 (0,225)	-0,435* (0,013)	0,092 (0,568)
г-S (p)	AUA	Слюна (мл)	GSRS	Запор GSRS	BSFS	UPDRS-I
Тест Ширмера	-0,173 (0,285)	0,012 (0,941)	-0,256 (0,116)	-0,362* (0,024)	0,363* (0,025)	-0,302 (0,049) *
г-S (p)	Депрессия	UPDRS-II	Слюноотделение	Глотание	UPDRS-III	Мимика
Тест Ширмера	-0,308 (0,045) *	0,066 (0,673)	-0,138 (0,379)	-0,163 (0,295)	-0,161 (0,302)	-0,246 (0,112)
г-S (p)	Гипокинезия	UPDRS-IV	Предсказуемые "of"	Непредсказуемые "of"	Внезапные "of"	Длительность "of"
Тест Ширмера	-0,261 (0,091)	-0,463** (0,002)	-0,545** (0,012)	-0,339* (0,026)	-0,465** (0,002)	-0,541** (0,000)

Примечание. г-S (p) — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (значимость); * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

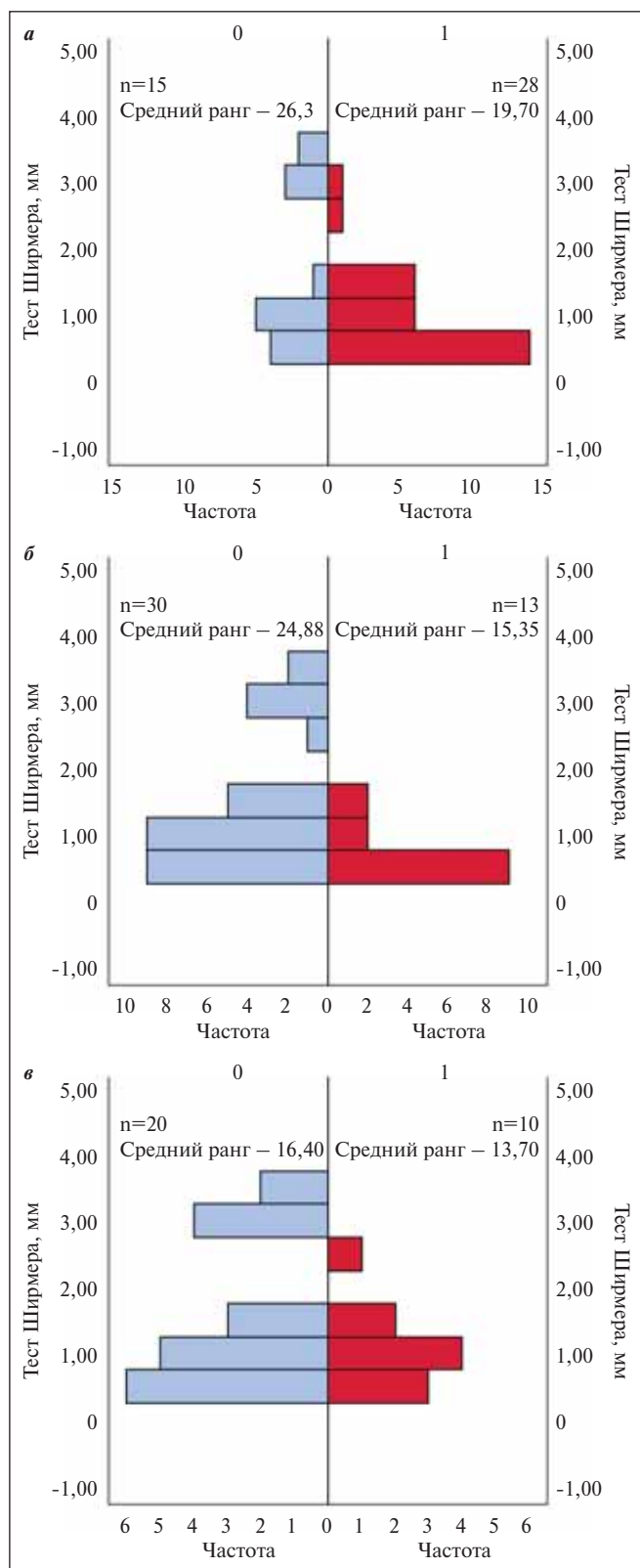


Рис. 2. Влияние на слезоотделение дофаминергической терапии (критерий U Манна–Уитни для независимых выборок).

а – АДР; б – амантадин; в – леводopa

Fig. 2. Influence of dopaminergic therapy on lacrimal function (Mann–Whitney U test for independent samples).

а – ADR; б – amantadine; в – levodopa

ловек) и не получающих терапию леводопой (7 из 20 человек; $\chi^2=0,075$; $p=0,785$), интенсивность слезоотделения не различалась (0,5 [0,5; 1,0] против 1,0 [0,5; 1,87]; $p=0,448$; рис. 2, в); количество выделяемой слезы не коррелировало с суточной дозой леводопы ($rS=-0,211$; $p=0,263$).

Таким образом, слезоотделение не зависело от факта приема АДР, а также леводопы и от ее дозы, но очевидно уменьшалось, и его недостаточность чаще встречалась у лиц, принимающих амантадин.

Анализ результатов теста Ширмера в зависимости от периодов выключения по шкале UPDRS (рис. 3) показал: недостаточность слезоотделения значимо чаще встречается у пациентов с наличием периодов выключения (9 из 9 пациентов), чем без (12 из 34; $\chi^2=11,926$; $p<0,001$); у всех пациентов с наличием предсказуемых периодов выключения (у четырех из них были также непредсказуемые и у семи – внезапные выключения) недостаточность слезы по тесту Ширмера была выраженной (0,5 [0,5; 0,5]), чем они значимо отличались от пациентов без выключений (1,00 [0,5; 1,5]; $p<0,0001$), среди которых недостаточность слезы обнаруживалась только у 35%.

Обсуждение. Недостаточность слезоотделения преимущественно умеренной степени выраженности по тесту Ширмера выявлена у 49% наших пациентов с БП (см. рис. 1), что согласуется с данными предыдущих исследований, свидетельствующими о снижении слезоотделения [26, 43] и широкой распространенности ССГ при БП [7, 8, 24, 44, 45].

Проведенный нами корреляционный анализ теста Ширмера, установление стадии БП по Хену и Яру и длительности заболевания не выявили значимой связи, хотя в ряде работ [46–48] была найдена обратная зависимость между количеством слезной жидкости и стадией БП по Хе-

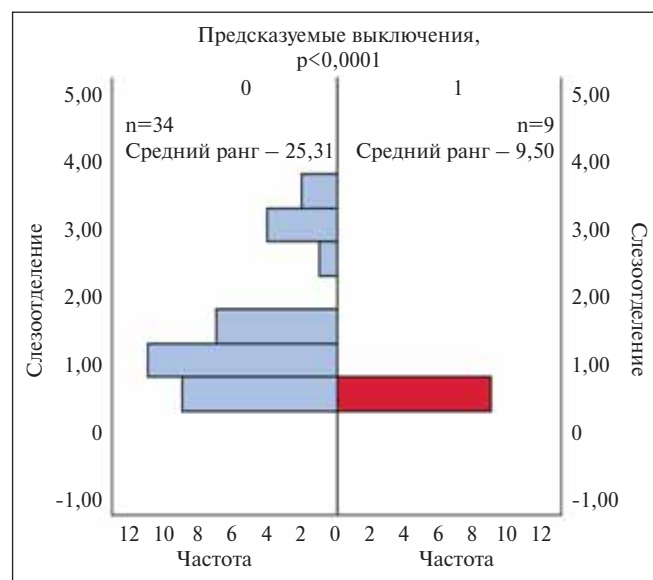


Рис. 3. Сравнение слезоотделения в зависимости от наличия периодов выключения (критерий U Манна–Уитни для независимых выборок)

Fig. 3. Comparison of lacrimal function depending on the presence of OFF-periods (Mann–Whitney U test for independent samples)

ну и Яру, что ожидаемо. Причина, по которой мы не получили корреляции, может заключаться в узком диапазоне и неравном распределении стадий в нашей выборке пациентов с БП (стадия 2 — у 21%, стадия 2,5 — у 58% и стадия 3 — у 21%). Тем не менее мы обнаружили что у всех пациентов с наличием периодов выключения слезоотделение значительно понижено и что длительность периодов выключения обратно зависима от количества выделяемой слезы (см. рис. 3); этот факт указывает на связь слезоотделения с тяжестью нейродегенерации и состоянием дофаминовых рецепторов. Хотя основными нейротрансмиттерами, регулирующими секрецию слезы, являются ацетилхолин и норадреналин (парасимпатический и симпатический нейромедиаторы), участие других нейротрансмиттеров подтверждается наличием в слезной жидкости катехоламинов и их метаболитов, в том числе дофамина [49]. При этом при анализе влияния противопаркинсонической терапии на слезоотделение мы не выявили зависимости от факта приема АДР, а также леводопы и ее дозы (см. рис. 2, а, в). Однако слезоотделение очевидно уменьшалось, и его недостаточность чаще встречалась у лиц, принимающих амантадины (см. рис. 2, б), что объясняется его холинолитической активностью и подтверждает роль данной группы препаратов в формировании ССГ при БП.

Предполагается, что снижение слезоотделения при БП может быть связано с уменьшением частоты (гипокинезией) и неэффективностью моргания, которое необходимо для нормальной экскреции слезных и мейбомиевых желез; кроме того, снижению экскреции слезы способствует вегетативная дисфункция с уменьшением иннервационной поддержки секреторного аппарата слезной функциональной единицы [23]. Однако в когорте наших пациентов взаимосвязи слезоотделения с гипомимией, общей гипокинезией и другими моторными симптомами паркинсонизма обнаружено не было (возможно, это объясняется относительно легкой выраженностью двигательных нарушений, а также осмотром в период включения пациентов, принимавших леводопу). Другое объяснение гипопродукции слезы заключается в том, что уменьшение частоты моргания обусловлено снижением чувствительности роговицы при БП [25, 26] и уменьшением нервных импульсов от поверхности глаза к слезоотделительному ядру в головном мозге (недостаточная стимуляция этого ядра приводит к угнетению работы слезной функциональной единицы). Мы предположили,

что наличие общих центров парасимпатической иннервации слезных и части слюнных желез (верхнее слюноотделительное ядро) может обуславливать сходную дисфункцию — снижение выработки слезной и слюнной жидкости. Действительно, при измерении секреции слюны у 39,5% наших пациентов обнаружилась недостаточность, однако взаимосвязи слезо- и слюноотделения найдено не было. Возможно, это объясняется тем, что недостаточность слюноотделения «компенсируется» нарушениями глотания, в связи с которыми при БП слюна накапливается во рту даже при пониженной ее продукции [50, 51].

Из немоторных симптомов БП снижение слезоотделения было в основном взаимосвязано с другими проявлениями вегетативной дисфункции (выраженностью запоров по шкале GSRS и шкале BSFS, наличием расстройств дефекации, запоров, дисфагии и нарушений вкуса/обоняния, суммарным количеством немоторных симптомов по шкале NMSQ; см. табл. 2), что указывает на общий патогенез этих расстройств — нейродегенерацию вегетативных центров [52]. В ряде предыдущих исследований было показано, что дизавтономия при БП тесно связана с тяжестью заболевания и другими немоторными нарушениями. Предположительное объяснение данного факта состоит в том, что при БП с дизавтономией распространение патологического альфа-синуклеина в центральной нервной системе и в периферических вегетативных структурах более диффузно, чем при БП без дизавтономии [21].

Заключение. Слезотделение значительно снижено практически у половины пациентов с БП II–III стадии, тест Ширмера является хорошим инструментом для документирования ССГ при БП. Связь недостаточности слезоотделения с наличием периодов выключения и их длительностью свидетельствует о роли дофаминовой дисрегуляции и нейродегенерации в формировании ССГ при БП. Взаимосвязь слезоотделения, желудочно-кишечных расстройств и снижения вкуса/обоняния, а также уменьшение продукции слюны более чем у трети наших пациентов с БП указывают на ведущую роль в формировании ССГ нейродегенерации вегетативных центров. При анализе влияния противопаркинсонической терапии на слезотделение не обнаружено зависимости от факта приема АДР, леводопы и ее дозы, однако подтверждена способность препаратов группы амантина уменьшать продукцию слезы у пациентов с БП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jul;64:40-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.023. Epub 2019 Apr 30.
2. Катунина ЕА, Залялова ЗА, Похабов ДВ и др. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):95-103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103 [Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhabov DV, et al. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):95-103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103].
3. Armstrong RA. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:921-46. doi: 10.1016/bs.irm.2017.04.007. Epub 2017 May 31.
4. Visser F, Vlaar AMM, Borm CDJM, et al. Diplopia in Parkinson's disease: visual illusion or oculomotor impairment? *J Neurol*. 2019 Oct;266(10):2457-64. doi: 10.1007/s00415-019-09430-w. Epub 2019 Jun 18.
5. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012 May;96(5):614-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539. Epub 2011 Dec 1.
6. Borm CDJM, Werkmann M, de Graaf D, et al. Undetected ophthalmological disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3821-32. doi: 10.1007/s00415-022-11014-0. Epub 2022 Mar 9.
7. Никитина АЮ, Мельникова НВ, Мошетьева ЛК, Левин ОС. Зрительные нарушения при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):5-11. doi: 10.17116/jnevro20221221125

- [Nikitina AYu, Melnikova NV, Moshetova LK, Levin OS. Visual disturbances in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11-2):5-11. doi: 10.17116/jnevro20221221125 (In Russ.)].
8. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):334-65. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20.
9. Inomata T, Shiang T, Iwagami M, et al. Changes in Distribution of Dry Eye Disease by the New 2016 Diagnostic Criteria from the Asia Dry Eye Society. *Sci Rep*. 2018 Jan 30;8(1):1918. doi: 10.1038/s41598-018-19775-3. Erratum in: *Sci Rep*. 2018 Jul 4;8(1):10368.
10. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):276-83. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. Epub 2017 Jul 20.
11. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):404-37. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.002. Epub 2017 Jul 20.
12. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):438-510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011. Epub 2017 Jul 20. Erratum in: *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):842.
13. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):366-403. doi: 10.1016/j.jtos.2017.03.006. Epub 2017 Jul 20.
14. Sescousse G, Ligneul R, van Holst RJ, et al. Spontaneous eye blink rate and dopamine synthesis capacity: preliminary evidence for an absence of positive correlation. *Eur J Neurosci*. 2018 May;47(9):1081-6. doi: 10.1111/ejn.13895. Epub 2018 Mar 26.
15. Hamedani AG, Gold DR. Eyelid Dysfunction in Neurodegenerative, Neurogenetic, and Neurometabolic Disease. *Front Neurol*. 2017 Jul 18;8:329. doi: 10.3389/fneur.2017.00329
16. Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, et al. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Med Sci Monit*. 2014 Nov 11;20:2243-9. doi: 10.12659/MSM.890861
17. Davies K, Ng WF. Autonomic Nervous System Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2021 Jul 26;12:702505. doi: 10.3389/fimmu.2021.702505
18. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2010 Jun;119(6):703-13. doi: 10.1007/s00401-010-0665-2. Epub 2010 Mar 14.
19. Wakabayashi K, Mori F, Tanji K, et al. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain. *Acta Neuropathol*. 2010 Jul;120(1):1-12. doi: 10.1007/s00401-010-0706-x. Epub 2010 Jun 9.
20. Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Volteau C, et al. Colonic neuropathology is not associated with autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Apr;61:224-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.021. Epub 2018 Sep 18.
21. Leclair-Visonneau L, Magy L, Volteau C, et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):933-41. doi: 10.1007/s00415-018-8789-8. Epub 2018 Feb 20.
22. Ekker MS, Janssen S, Seppi K, et al. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Jul;40:1-10. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.014. Epub 2017 Feb 21.
23. Nagino K, Sung J, Oyama G, et al. Prevalence and characteristics of dry eye disease in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Nov 1;12(1):18348. doi: 10.1038/s41598-022-22037-y
24. Reddy VC, Patel SV, Hodge DO, Leavitt JA. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Cornea*. 2013 May;32(5):631-5. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182574ade
25. Örnek N, Dag E, Örnek K. Corneal sensitivity and tear function in neurodegenerative diseases. *Curr Eye Res*. 2015 Apr;40(4):423-8. doi: 10.3109/02713683.2014.930154. Epub 2014 Jun 23.
26. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for Impaired Visual Acuity in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Mar 1;315(9):915-33. doi: 10.1001/jama.2016.0783
27. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):704-9. doi: 10.1002/mds.22868
28. Ахмадеева ГН, Магжанов РВ, Таюпова ГН, Байтимеров АР. Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-101-105
- [Akhmadeeva GN, Magzhanov RV, Tayupova GN, Baitimerov AR. The clinical features, diagnosis, and treatment of cognitive impairments in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-101-105 (In Russ.)].
29. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-52. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745
30. Stevens S. Schirmer's test. *Community Eye Health*. 2011 Dec;24(76):45.
31. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353-7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353
32. Hagell P, Nygren C. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1191-8. doi: 10.1136/jnnp.2006.111161. Epub 2007 Apr 18.
33. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006 Jul;21(7):916-23. doi: 10.1002/mds.20844
34. Dimenäs E, Carlsson G, Glise H, et al. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;221:8-13. doi: 10.3109/0036529609095544
35. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Jan 31;6:12. doi: 10.1186/1477-7525-6-12
36. Новик АА, Ионов ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. 320 с.
- [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidelines for Quality of Life Research in Medicine]. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007. 320 p. (In Russ.)].
37. Комарова КВ, Раткина НН, Поленичкин ВК. Способ оценки секреторной функции слюнных желез. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(2):245-6. doi: 10.17816/KMJ1597
- [Komarova KV, Ratkina NN, Polenichkin VK. Method for assessing the secretory function of the salivary glands. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013;94(2):245-6. doi: 10.17816/KMJ1597 (In Russ.)].
38. Еловицова ТМ, Григорьев СС. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта: Учебное пособие. Екатеринбург: Издательский Дом «ТИРАЖ»; 2018. 136 с. Доступно по ссылке: <https://dentalpress.ru/upload/dba7d3f2bf9300098986b1c541dec8b5/files/d19e1d3e7ce3527b20c2abfda3b58deb.pdf> (дата обращения 19.08.2022).

- [Elovikova TM, Grigor'ev SS. *Slyuna kak biologicheskaya zhidkost' i yeye rol' v zdorov'ye polosti rta: Uchebnoye posobiye* [Saliva as a biological fluid and its role in oral health: A tutorial]. Ekaterinburg: TIRAZh; 2018. 136 p. Available from: <https://dental-press.ru/upload/dba7d3f2bf9300098986b1c541dec8b5/files/d19e1d3e7ce3527b20c2abfda3b58deb.pdf> (accessed 19.08.2022) (In Russ.)].
39. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Sep;32(9):920-4. doi: 10.3109/00365529709011203
40. O'Leary MP, Barry MJ, Fowler FJ Jr. Hard measures of subjective outcomes: validating symptom indexes in urology. *J Urol*. 1992 Nov;148(5):1546-8; discussion 1564. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36965-3
41. Аляева ЮГ, редактор. Болезни предстательной железы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 240 с. Доступно по ссылке: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/Q0008940.pdf> [Alyeva YuG, editor. *Bolezni predstatel'noy zhelezy* [Prostate diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 240 p. Available from: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/Q0008940.pdf> (In Russ.)].
42. Lemack GE, Dewey RB Jr, Roehrborn CG, et al. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):250-4. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00641-5
43. Ulusoy EK, Ulusoy DM. Evaluation of corneal sublayers thickness and corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 2021 Oct;131(10):939-45. doi: 10.1080/00207454.2020.1761353. Epub 2020 May 4.
44. Söğütli Sari E, Koc R, Yazici A, et al. Tear Osmolarity, Break-up Time and Schirmer's Scores in Parkinson's Disease. *Türk J Ophthalmol*. 2015 Aug;45(4):142-5. doi: 10.4274/tjo.46547. Epub 2015 Aug 5.
45. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, et al. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Apr 15;23(5):669-75. doi: 10.1002/mds.21887
46. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksüz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1795. doi: 10.1016/j.optha.2005.04.025
47. Aksoy D, Ortak H, Kurt S, et al. Central corneal thickness and its relationship to Parkinson's disease severity. *Can J Ophthalmol*. 2014 Apr;49(2):152-6. doi: 10.1016/j.cjco.2013.12.010
48. Ponirakis G, Al Hamad H, Sankaranarayanan A, et al. Association of corneal nerve fiber measures with cognitive function in dementia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Mar 2;6(4):689-97. doi: 10.1002/acn3.746
49. Pavlenko TA, Chesnokova NB, Nodel MR, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Manifestations of Catecholamine Dysfunction in the Eye in Parkinson's Disease As a Basis for Developing Early Diagnosis. *Acta Naturae*. 2020 Apr-Jun;12(2):52-62. doi: 10.32607/actanaturae.10906
50. Srivani Chapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1109-18. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.013
51. Пилипович АА, Воробьева ОВ. Дисфункция верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов на I–III стадиях болезни Паркинсона и ее коррекция агонистами дофаминовых рецепторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):86-93. doi: 10.17116/jnevro202212211186 [Pilipovich AA, Vorobieva OV. Upper gastrointestinal tract dysfunction and its correction by dopamine agonists for patients with Parkinson's disease of I–III stage. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11):86-93. doi: 10.17116/jnevro202212211186 (In Russ.)].
52. Брисяк ЛА, Полуэктова ЕА, Полуэктов МГ. Состояние микробиома кишечника как фактор развития болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):90-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96 [Brsikyan LA, Poluektova EA, Poluektov MG. The gut microbiome as a factor in the development of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):90-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.07.2023/24.11.2023/26.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пилипович А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7416-9050>
Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>
Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0002-5663-6628>
Кучук А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3807-1352>

Предсердная кардиомиопатия у пациентов с криптогенным эмболическим инсультом: частота встречаемости, инструментальные особенности диагностики, влияние на прогноз



Чазов С.А.¹, Мехряков С.А.², Кулеш А.А.^{1,2}, Сыромятникова Л.И.^{1,2}, Астанин П.А.^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь; ²ГАОУ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова», Москва

¹Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26; ²Россия, 614107, Пермь, ул. КИМ, 2;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 105275, Москва, проспект Буденного, 31

В качестве ведущего потенциального патогенетического механизма криптогенного эмболического инсульта (КЭИ) рассматривается скрытая фибрилляция предсердий (ФП), субстратом которой является предсердная кардиомиопатия (ПКМ). Своевременное выявление ПКМ позволяет интенсифицировать поиск ФП у таких пациентов.

Цель исследования — представить сравнительную характеристику пациентов с КЭИ в аспекте клинко-анамнестических данных, параметров эхокардиографии, МРТ-паттерна очагов инфаркта и исходов заболевания в зависимости от наличия основных маркеров ПКМ.

Материал и методы. Обследованы 103 пациента в острейшем периоде КЭИ с подтвержденным очагом по данным МРТ, которые разделены на две группы в зависимости от наличия ($n=17$) или отсутствия ($n=86$) ПКМ. Выполнялось развернутое клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, оценивались отдаленные исходы. Медианный период наблюдения за пациентами составил 32 мес.

Результаты. Частота ПКМ в популяции КЭИ составляла 17%, ее наиболее частыми маркерами выступили увеличение индекса объема левого предсердия и пароксизмы наджелудочковой тахикардии. Пациентов с ПКМ-КЭИ характеризовали более старший возраст и двукратное увеличение представленности ишемической болезни сердца. У пациентов с ПКМ-КЭИ в 9 раз чаще наблюдался симптом «черной артерии» на МРТ по сравнению с пациентами без ПКМ. Прогностическая точность данного клинического паттерна составила 84%, чувствительность — 60%, специфичность — 86%. У пациентов с ПКМ-КЭИ значимо чаще (относительный риск 3,4; 95% доверительный интервал 1,1–9,9; $p=0,023$) наблюдался комбинированный исход, который включал развитие повторного ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда или смерть.

Заключение. ПКМ, диагностированная на основании комбинации эхокардиографического и электрокардиографического признаков, имеется у 17% пациентов с КЭИ. Пациентов с ПКМ-КЭИ характеризовало преобладание лиц старшего возраста, наличие атеросклероз-ассоциированного заболевания, специфический МРТ-паттерн (симптом «черной артерии»), а также неблагоприятный прогноз в течение 2,5 года наблюдения.

Ключевые слова: криптогенный эмболический инсульт; предсердная кардиомиопатия; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Чазов СА, Мехряков СА, Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Астанин ПА. Предсердная кардиомиопатия у пациентов с криптогенным эмболическим инсультом: частота встречаемости, инструментальные особенности диагностики, влияние на прогноз. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):40–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-40-47

Atrial cardiomyopathy in patients with cryptogenic embolic stroke: incidence, instrumental diagnostic features, impact on prognosis

Chazov S.A.¹, Mekhryakov S.A.², Kulesh A.A.^{1,2}, Syromyatnikova L.I.^{1,2}, Astanin P.A.^{3,4}

¹Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm; ²City Clinical Hospital Four, Perm; ³N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow

¹26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia; ²2, KIM St., Perm 614107, Russia; ³1, Ostrovityanova St.,

Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁴31, Budennogo Prosp., Moscow 105275, Russia

Latent atrial fibrillation (AF), whose substrate is atrial cardiomyopathy (AC), is considered the main potential pathogenetic mechanism of cryptogenic embolic stroke (CES). Early detection of AC allows to intensify the search for AF in such patients.

Objective: to compare the characteristics of patients with CES in terms of clinical and anamnestic data, echocardiographic parameters, MRI patterns of infarction foci and disease outcomes depending on the presence of the major markers for AC.

Material and methods. We studied 103 patients in the acute phase of CES with a lesion confirmed by MRI data, who were divided into two groups according to the presence ($n=17$) or absence ($n=86$) of AC. A comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination was performed and long-term outcomes were assessed. The median follow-up period was 32 months.

Results. The incidence of AC in the CES population was 17%; the most common markers were an increase in left atrial volume index and paroxysms of supraventricular tachycardia. Patients with AC-CES were characterised by older age and a two-fold increase in the prevalence of coronary heart disease. Patients with AC-CES were nine times more likely to have a "black artery" symptom on MRI than patients without AC. The predictive accuracy of this clinical pattern was 84%, the sensitivity was 60% and the specificity was 86%. Patients with AC-CES had a significantly higher risk (odds ratio 3.4; 95% confidence interval 1.1–9.9; $p=0.023$) for a composite outcome that included the development of recurrent ischemic stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction or death.

Conclusion. AC diagnosed by a combination of echocardiographic and electrocardiographic signs is present in 17% of patients with CES. Patients with AC-CES are characterised by elderly age, the presence of atherosclerosis-associated disease, a specific MRI pattern (the "black artery" symptom) and an unfavourable prognosis during the 2.5-year follow-up period.

Keywords: cryptogenic embolic stroke; atrial cardiomyopathy; magnetic resonance imaging

Contact: Alexey Alexandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Chazov SA, Mekhryakov SA, Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Astanin PA. Atrial cardiomyopathy in patients with cryptogenic embolic stroke: incidence, instrumental diagnostic features, impact on prognosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):40–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-40-47

Согласно ESUS Global Registry, криптогенный эмболический инсульт (КЭИ) встречается у каждого шестого пациента, прошедшего стандартный диагностический поиск причины ишемического инсульта (ИИ) [1]. На этапе становления концепции КЭИ в качестве его ведущего потенциального патогенетического механизма рассматривалась скрытая фибрилляция предсердий (ФП) [2], однако в последние годы также обсуждается роль аорто-аортальной [3] и парадоксальной эмболии [4]. Скрытая ФП или ее субстрат — «предсердная кардиомиопатия», — несомненно, вносят существенный вклад в развитие КЭИ у пациентов пожилого и старческого возраста [5]. В настоящее время описано более 10 маркеров предсердной кардиомиопатии (ПКМ), которые упрощенно можно разделить на три группы: электрофизиологические (электрокардиографические), структурно-функциональные (эхокардиографические) и биохимические. Установление ПКМ является важнейшим этапом диагностического поиска при КЭИ, так как позволяет аргументированно интенсифицировать мониторинг ФП, а также выполнить расширенную кардиовизуализацию, включая чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца. В рамках настоящей статьи мы задались целью охарактеризовать подгруппу пациентов с КЭИ и ПКМ (ПКМ-КЭИ).

Цель исследования — представить сравнительную характеристику пациентов с КЭИ в аспекте клинко-анамнестических данных, параметров ЭхоКГ, МРТ-паттерна очагов инфаркта и исходов заболевания в зависимости от наличия основных маркеров ПКМ.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских данных пациентов с КЭИ, которые поступали в неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» (Пермь) за период с 01.01.2017 по 31.12.2022. Стандартное обследование включало экстренную нейровизуализацию, объем которой определялся исходя из необходимости проведения реперфузионной терапии. Также выполнен спектр исследований, направленных на поиск причины инсульта: электрокардиография (ЭКГ) в динамике, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, дуплексное сканирование брахио-

цефальных артерий, транскраниальная доплерография, КТ- или МР-ангиография и другие диагностические тесты по показаниям.

Определение патогенетического подтипа инсульта проводилось с использованием классификации SSS-TOAST [6]. Пациенты с кардиоэмболическим, атеротромботическим и лакунарным инсультом не включались в настоящее исследование (рис. 1). Пациенты с инсультом неизвестной этиологии оценивались на соответствие критериям КЭИ:

- наличие нелакунарного ишемического очага на КТ или МРТ;
- отсутствие экстра- или интракраниального инсульта-связанного стеноза церебральной артерии (с сужением просвета $\geq 50\%$);
- отсутствие кардиальных источников эмболии высокого риска;
- отсутствие иных причин инсульта (артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм, злоупотребление наркотиками и др.).

Из анализа исключены умершие, а также пациенты, не прошедшие полного обследования. Критериями невключения также были отсутствие очага инфаркта головного мозга по данным МРТ и поступление позднее 72 ч от начала симптомов. В итоговую выборку вошли пациенты с МРТ-подтвержденным острым КЭИ, которые далее разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ПКМ.

В ходе исследования проанализированы данные 7369 пациентов с ИИ, среди которых инсульт неизвестной этиологии (I63.9) диагностирован у 2574 больных (34,9%). Из этого количества КЭИ выявлен у 415 пациентов (5,6%). С учетом критериев включения и невключения размер окончательной выборки исследования составил 103 пациента (1,4%; см. рис. 1).

Анализ 12-канальной ЭКГ проводился с помощью программного комплекса ImageJ для обработки изображений (сайт: <https://imagej.nih.gov/ij/>). Показатель конечной части зубца P в отведении V₁ (P-wave terminal force, PTFV₁) рассчитывался как произведение амплитуды (мкВ) и продолжительности (мс) отрицательной составляющей зубца P (только при негативной или двухфазной форме зубца P). PTFV₁ является маркером ПКМ при значении >5000 мкВ × мс [7].

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате GE Vivid S70N. При проведении трансторакальной ЭхоКГ в качестве маркеров ПКМ оценивали диаметр левого предсердия, а также его объем с использованием модифицированного метода Симпсона с последующей индексацией на площадь поверхности тела пациента.

Диагноз ПКМ устанавливали при сочетании одного ЭКГ-критерия [$PTFV_1 > 5000$ мкВ × мс, и/или частая наджелудочковая экстрасистолия (≥ 480 в сутки), и/или пароксизмы наджелудочковой тахикардии ≥ 20 комплексов (длительность < 30 с)] и одного ЭхоКГ-критерия (диаметр левого предсердия > 40 мм и/или индекс объема левого предсердия > 34 мл/м²).

МРТ головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 со значением напряженности магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал импульсные последовательности DWI, FLAIR, T2, T1 и SWAN. Анализировались следующие паттерны инфаркта мозга: кортикальный инфаркт, кортикально-субкортикальный инфаркт, глубокий нелакунарный инфаркт, множественные инфаркты в пределах одного бассейна, хронический инфаркт в том же бассейне, множественные инфаркты в разных бассейнах, поражение островка, поражение наружных пограничных зон, поражение внутренних пограничных зон. Также оценивалось наличие геморрагической трансформации и симптома «черной артерии» (Susceptibility Vessel Sign, SVS).

Отдаленные исходы заболевания оценивали с помощью телефонного разговора с пациентом или его родственником, а также по данным Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ).

Статистический анализ. Количественные параметры оценивали на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении для описания признаков рассчитывались средние значения и стандартные отклонения ($M \pm \sigma$). При ином распределении для описания количественных признаков рассчитывались медиана и межквартильный размах (Me [25-й; 75-й перцентили]). Описание качественных признаков осуществлялось путем определения абсолютных и относительных частот (n, %). Оценка различий между количественными признаками осуществлялась с применением критерия Манна–Уитни. Для оценки различий между бинарными признаками использовались критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (в зависимости от значений в ячейках таблиц сопряженности). Диагностическую ценность бинарных признаков оценивали посредством расчета стандартных классификационных метрик: точности, чувствительности и специфичности. Анализ выживаемости производили с построением кривых Каплана–Майера и использованием логистического рангового критерия.

Результаты. Средний возраст пациентов с КЭИ составил $64,7 \pm 6,5$ года, доля лиц женского пола – 44,7% (n=46). Среди обследованных пациентов установлена высокая рас-

пространенность факторов риска инсульта в пропорции: артериальная гипертензия (АГ) – 10/10, дислипидемия – 9/10, ожирение, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца (ИБС), курение – 1/4, каротидный атеросклероз и сахарный диабет – 1/5. Более четверти пациентов имели в анамнезе церебральное сосудистое событие (табл. 1).

В 9 из 10 случаев наблюдалось монофазное течение заболевания, у каждого десятого пациента отмечались флюктуации / прогрессирование неврологического дефицита. Среди неврологических синдромов наиболее часто встречался гемипарез; острое головокружение имело место у 15% пациентов. Примечательно, что ни у одного пациента с КЭИ не развился латеральный медулярный синдром. При поступлении у двоих из пяти пациентов выявлен умеренный или тяжелый неврологический дефицит, в остальных случаях наблюдался малый инсульт. Реперфузионную терапию получил каждый пятый пациент. В трех из четырех случаев инфаркт мозга развился вследствие поражения бассейна средней мозговой артерии, у четверти пациентов имел место церебеллярный инсульт. По завершении первого этапа лечения и реабилитации три из четырех пациентов имели хоро-

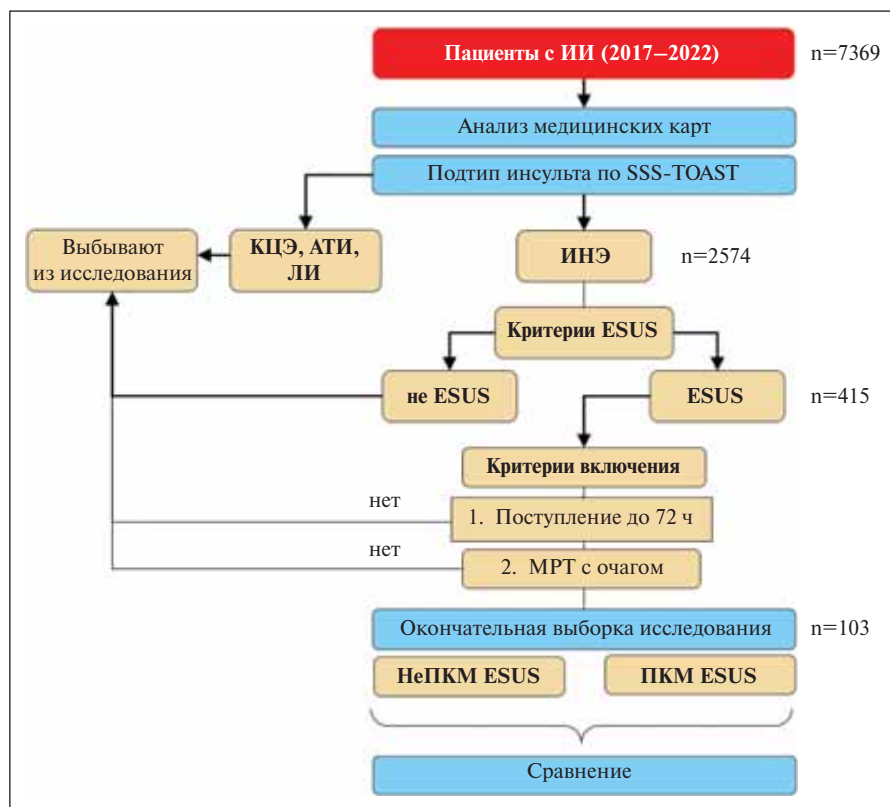


Рис. 1. Дизайн исследования

ИНЭ – инсульт неизвестной этиологии, КЦЭ – кардиоцеребральная эмболия, АТИ – атеротромботический инсульт, ЛИ – лакунарный инсульт

Fig. 1. Study design

Таблица 1. Общая характеристика групп исследования (n=103)

Table 1. General characteristics of the study groups (n=103)

Показатель	Общая группа, n (%)	Показатель	Общая группа, n (%)
<i>Сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания</i>		Сенсомоторная афазия	16 (15,5)
Курение в анамнезе	25 (24,3)	Синдром игнорирования (неглект)	10 (9,7)
Липопротеиды низкой плотности >1,8 ммоль/л	95 (92,2)	Гемипарез	8 (7,8)
Индекс массы тела ≥30 кг/м ²	30 (29,1)	Острый вестибулярный синдром	15 (14,6)
АГ	100 (97,1)	Атаксия	17 (16,5)
Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м ²)	29 (28,2)	Глазодвигательные нарушения	6 (5,8)
Атеросклероз сонных артерий (стеноз от 30 до 50%)	22 (21,4)	Тяжелая дисфагия	1 (1)
Сахарный диабет 2-го типа	18 (17,5)	Латеральный медулярный синдром	0
ИБС	32 (31,1)	NIHSS при поступлении >5 баллов	45 (43,7)
ИМ давностью >1 мес в анамнезе	14 (13,6)	Бассейн средней мозговой артерии	76 (73,9)
Инсульт или ТИА в анамнезе	27 (26,2)	Бассейн задней мозговой артерии	10 (9,7)
<i>Характеристика инсульта</i>		Бассейн передней мозговой артерии	4 (3,9)
Время от начала симптомов до поступления, ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [4; 24]	Ствол мозга (помимо перфорантных ветвей базилярной артерии)	11 (10,7)
Монофазное течение с внезапным развитием дефицита	92 (89,3)	Мозжечок	25 (24,3)
Флюктуирующее или ступенчатое течение	11 (10,7)	Несколько бассейнов	20 (19,4)
Гемипарез	64 (62,1)	Реперфузионная терапия	21 (20,4)
Гемипарестезия	38 (36,9)	<i>Исход</i>	
Моторная афазия	15 (14,5)	NIHSS при выписке >5 баллов	15 (14,6)
Сенсорная афазия	1 (1)	Шкала Рэнкин при выписке >2 баллов	27 (26,2)
		Шкала Рэнкин через 90 дней >2 баллов	20 (19,4)

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; NIHSS – Шкала инсульта Национального института здоровья США.

ший функциональный результат, а через 3 мес функционально независимыми были четыре из пяти пациентов.

У всех пациентов проанализированы маркеры ПКМ (табл. 2).

Самым распространенным маркером ПКМ было увеличение индекса объема левого предсердия (два из пяти пациентов); реже наблюдались ЭКГ-маркеры – пароксизмы наджелудочковой тахикардии (один из четырех пациентов), частая наджелудочковая экстрасистолия и PTFV1 >5000 мкВ × мс (один из пяти пациентов). В результате ПКМ-КЭИ установлен у 17 (16,5%), неПКМ-КЭИ – у 86 (83,5%) пациентов. Сравнительная характеристика данных подгрупп представлена в табл. 3.

Пациенты с ПКМ-КЭИ были в среднем на 7 лет старше пациентов без ПКМ и более чем в два раза чаще страдали ИБС. Также данная подгруппа характеризовалась более выраженной гипертрофией левого желудочка, в частности более высоким индексом массы миокарда. По другим параметрам, в том числе величине фракции выброса левого желудочка и наличию зон локального нарушения

сократимости миокарда, статистически значимых различий не выявлено.

Группы пациентов с ПКМ-КЭИ и неПКМ-КЭИ сопоставлены по МРТ-паттерну очага инфаркта. Статистически значимых различий не выявлено, за исключением того, что у пациентов с ПКМ-КЭИ в 9,0 [1,4; 59,0] раза чаще наблюдался симптом «черной артерии» (см. табл. 3). Прогностическая точность данного клинического паттерна составила 84%, чувствительность – 60%, специфичность – 86%. Важно отметить, что значения метрик требуют дополнительного уточнения при увеличении объема группы пациентов с ПКМ-КЭИ.

Медианный период наблюдения за пациентами составил 32 [19; 46] мес. Частоты зарегистрированных сердечно-сосудистых событий представлены в табл. 4.

Повторный ИИ развился у 12 (12%) пациентов. У пациентов с ПКМ-КЭИ статистически значимо чаще (в 3,4 [1,1; 9,9] раза; $p=0,023$) наблюдался комбинированный исход 1, который включал развитие повторного ИИ, ТИА, ИМ или смерти, а также комбинированный исход 2 (в 3,1 [1,1; 8,9] раза;

$p=0,033$), в котором к указанным параметрам добавлялась впервые выявленная ФП.

Установлены статистически значимые различия между выживаемостью двух групп пациентов ($p<0,001$). Детальная динамика выживаемости представлена в виде кривых Каплана–Майера на рис. 2.

Обсуждение. Концепция ПКМ заключается в том, что под воздействием различных этиологических факторов происходит развитие электрической и механической дисфункции предсердий, фиброзирование миокарда, что определяет формирование предсердной эктопической активно-

сти и повышенный риск тромбообразования. Прогрессирование ПКМ с развитием ФП замыкает порочный круг структурно-функционального ремоделирования и повышает риск развития инсульта [8].

В настоящее время четкие критерии ПКМ не определены, а частота ее выявления существенно варьирует от исследования к исследованию, что может быть обусловлено различными подходами к установлению диагноза, а также особенностями отбора пациентов в группу КЭИ. Так, по результатам S. Jalini и соавт. [9] (Канада), ПКМ, в соответствии с критерием « $RTFV_1 > 5000$ мкВ × мс или выраженная дилатация левого предсердия», выявлена у 26,6% пациентов с КЭИ. В исследовании A.R. Silva и соавт. [10] (Португалия) ПКМ, диагностированная при наличии одного из следующих критериев — выраженное увеличение левого предсердия, $RTFV_1 > 5000$ мкВ × мс или повышенная предсердная эктопическая активность, обнаружена у 42,7% пациентов, а в работе G. Ntaios и соавт. [11] (Греция, Швейцария) — у 45% пациентов с КЭИ. Наибольшая распространенность ПКМ при КЭИ (63%) представлена в исследовании S. Yagh и соавт. [12] (США). В данной работе ПКМ устанавливалась при наличии одного из следующих критериев — выраженное увеличение левого предсердия, $RTFV_1 > 5000$ мкВ × мс или NT-proBNP > 250 пг/мл.

Проведенное нами исследование показало, что ПКМ имеет место у 17% пациентов с КЭИ. Сравнительно низкая распространенность ПКМ среди пациентов с КЭИ обусловлена использованием более жестких диагностических критериев в виде сочетания ЭКГ- и ЭхоКГ-маркеров. При этом в настоящей работе в качестве ЭхоКГ-критерия оценивался индекс объема левого предсердия, который, по данным B.Y.Q. Tan и соавт. [13], является оптимальным структурным маркером ПКМ. Другими авторами продемонстрировано наличие независимой связи данного параметра с обнаружением ФП после КЭИ [14]. По нашему мнению, ключевая роль ЭхоКГ-критерия в диагностике ПКМ обусловлена тем, что диагноз ПКМ у пациентов с КЭИ подразумевает

решение вопроса не только о более углубленном обследовании, но и о вторичной профилактике — назначении антикоагулянтной терапии. Так, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) NAVIGATE ESUS назначение ривароксабана улучшало прогноз только в подгруппе пациентов с размером левого предсердия > 46 мм [15], тогда как наличие ЭКГ-маркеров не имело определяющего значения. Таким образом, можно предположить, что изолированная повышенная аритмогенная активность отражает начальные, в ряде случаев обратимые, функциональные нарушения в рамках феномена ПКМ, в то время как патологическое ремоделирование с увеличением размеров левого предсердия — стойкие изменения, которые ассоциированы с риском тромбообразования. Эта гипотеза соотносится с результатами исследования NOAH-AFNET 6, в котором на-

Таблица 2. Маркеры ПКМ у пациентов с КЭИ ($n=103$)

Table 2. Markers of atrial cardiomyopathy in patients with CES ($n=103$)

Показатель	Общая группа, n (%)
ЭКГ	
$RTFV_1 > 5000$ мкВ × мс	19 (18,4)
Наджелудочковая экстрасистолия	15 (14,6)
Далекозашедшая межпредсердная блокада	2 (1,9)
24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ	
Частая наджелудочковая экстрасистолия (≥ 480 в сутки)	20 (19,4)
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	27 (26,2)
Трансторакальная ЭхоКГ	
Диаметр левого предсердия > 40 мм	28 (27,2)
Индекс объема левого предсердия > 34 мл/м ²	45 (43,7)

Таблица 3. Сравнение пациентов в зависимости от наличия ПКМ-КЭИ по клиническим, эхокардиографическим и нейровизуализационным показателям

Table 3. Comparison of patients according to the presence of AC-CES based on clinical, echocardiographic and neuroimaging parameters

Показатели	Группа			p
	общая ($n=103$)	неПКМ-КЭИ ($n=86$)	ПКМ-КЭИ ($n=17$)	
Возраст, годы	64 [58; 71]	63 [57; 70]	70 [61; 79]	0,046
ИБС, n (%)	32 (31)	22 (26)	10 (59)	0,007
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [13; 15]	0,004
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	12 [11; 12]	12 [11; 12]	12 [12; 13]	0,005
Индекс массы миокарда	117 [97; 132]	113 [96; 128]	127 [118; 141]	0,001
Симптом «черной артерии», n (%)	5 (5)	2 (2)	3 (18)	0,031

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей], если не указано иное.

значение эдоксабана при наличии только ЭКГ-критериев ПКМ (предсердные эпизоды высокой частоты) не влияло на частоту ишемических событий, однако увеличивало риск кровотечений [16].

Далее нами проанализирована частота встречаемости отдельных маркеров ПКМ. Увеличение индекса объема левого предсердия >34 мл/м² наблюдалось у 43,7% пациентов с КЭИ. Диаметр левого предсердия >40 мм, который является оптимальным пороговым значением для прогнозирования выявления ФП [17], имел место у 27,2% пациентов. В исследовании S. Yagh и соавт. [12] выраженная дилатация левого предсердия встречалась у 5% пациентов, в работе S. Jalini и соавт. [9] — у 8% пациентов, однако в данных работах применялся более высокий порог дилатации левого предсердия. В исследовании B.Y.Q. Tan и соавт. [13] индекс объема левого предсердия >34 мл/м² наблюдался у 21,1% пациентов с КЭИ, в работе M. Tajmiriahi и соавт. [18] (Иран) данный процент составил 46,9, что соответствует полученным нами данным.

Пароксизмы наджелудочковой тахикардии выявлены у 26,2% пациентов. В исследовании S. Poli и соавт. [19] эпизоды наджелудочковой тахикардии по данным 72-часового мониторинга обнаружены у 36% пациентов и послужили, наравне с увеличением диаметра левого предсердия, предиктором выявления ФП при интракардиальном мониторинге. В исследовании M. Kneihsl и соавт. [20] (Австрия) пароксизмы наджелудочковой тахикардии длительностью более 20 кардиоциклов наблюдались у 2,7% пациентов с криптогенным инсультом; однако в группе, в которой в последующем была выявлена ФП, данный показатель составил 17,6%. На наш взгляд, частота выявления наджелудочковой тахикардии может зависеть от тщательности отбора пациентов в группу КЭИ, что объясняет существенный разброс данных в представленных исследованиях. Наджелудочковая экстрасистолия на рутинной ЭКГ выявлена нами у 14,6% пациентов. В исследовании AF-ESUS показано, что данный феномен наблюдался у 26,5% пациентов с КЭИ, а ее наличие повышало вероятность выявления ФП в 1,8–3,2 раза в зависимости от количества экстрасистол [21].

PTFV₁ >5000 мкВ × мс обнаружен у 18,4% пациентов, что соответствует результатам исследования S. Yagh и соавт. [12] (20% пациентов с КЭИ). PTFV₁ отражает патофизиологические процессы ремоделирования левого предсердия, включающие дилатацию, фиброз, гипертрофию миоцитов и повышенное давление наполнения. Согласно исследованию T.Y.W. Li и соавт. [7], у пациентов с КЭИ повышенное значение PTFV₁ связано с выявлением ФП при помощи петлевого регистратора ЭКГ.

Следующим этапом в нашей работе выполнена характеристика пациентов с КЭИ в зависимости от наличия ПКМ. Пациенты с ПКМ-КЭИ были в среднем на 7 лет старше пациентов без ПКМ и более чем в два раза чаще страдали ИБС. Также данную подгруппу характеризовало

Таблица 4.

Последующие сердечно-сосудистые события у пациентов в зависимости от наличия ПКМ-КЭИ, n (%)

Table 4.

Subsequent cardiovascular events in patients depending on the presence of AC-CES, n (%)

Событие	Группа		p-value
	ПКМ-КЭИ (n=17)	неПКМ-КЭИ (n=86)	
ИИ	4 (24)	8 (9)	0,109
ТИА	0	2 (2)	1,000
Геморрагический инсульт	0	0	—
ИМ	2 (12)	1 (1)	0,070
ФП	3 (18)	7 (8)	0,363
Композитный исход 1 (ИИ + ТИА + ИМ + смерть)	8 (47)	18 (21)	0,023
Композитный исход 2 (ИИ + ТИА + ИМ + смерть + ФП)	9 (53)	23 (27)	0,033

наличие гипертрофии левого желудочка, в частности более высокий индекс массы миокарда. По другим параметрам, в том числе величине фракции выброса левого желудочка и наличию зон локального нарушения сократимости миокарда, статистически значимых различий не выявлено. Сходные результаты получены в исследовании S. Yaghi и соавт. [12]: пациенты с ПКМ-КЭИ также были старше (в среднем 76 лет против 62 лет), чаще страдали АГ и ИБС. Аналогичные результаты получены A.R. Silva и соавт. [10].

Различий в паттерне инфаркта в зависимости от наличия ПКМ нами не выявлено, что согласуется с данными C. Vollmuth и соавт. [22], в соответствии с которыми МРТ-паттерн при криптогенном инсульте не связан с вероятностью выявления ФП при интракардиальном мониторинге, хотя данный вывод следует считать преждевременным ввиду малого числа пациентов в группе ПКМ-КЭИ. Примечательно, что у пациентов с ПКМ-КЭИ в 9 раз чаще наблюдался симптом «черной артерии» (SVS), который характерен для «красных» тромбоэмболов с высоким содержанием эритроцитов [23]. Прогностическая точность данного клиниче-

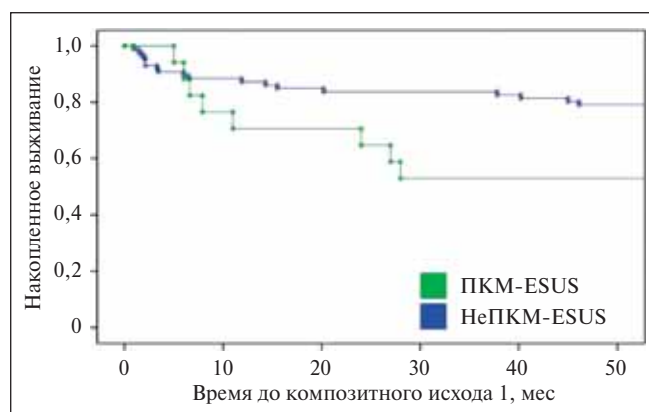


Рис. 2. Кривая выживаемости для композитного исхода 1
Fig. 2. Survival curve for composite outcome 1

ского паттерна составила 84%, чувствительность — 60%, специфичность — 86%. По данным D.W. Kang и соавт. [24], SVS обнаружен у 86% пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта, что существенно чаще, чем при других механизмах. На ассоциацию SVS с кардиоэмболическим подтипом инсульта указывают также результаты исследования THRACE (THRombectomy des Arteres CErebrales) [25]. В исследовании H. Alhazmi и соавт. [26] показано, что пациенты с кардиоэмболическим инсультом и пациенты с КЭИ, имеющие окклюзию крупной артерии, характеризуются сходной длиной SVS. Таким образом, наличие симптома «черной артерии» у части пациентов с ПКМ-КЭИ дополнительно указывает на их возможную принадлежность к группе кардиоэмболического инсульта.

Медианный период наблюдения за пациентами составил 32 (19–46) мес. В течение это времени повторный ИИ развился у 12 (12%) пациентов, ФП выявлена у 10 (10%) пациентов, однако различий в этих показателях в зависимости от наличия ПКМ не обнаружено. Для сравнения, в РКИ RE-SPECT ESUS [27] частота повторного инсульта у пациентов с КЭИ в течение 19 мес наблюдения составила 7,1% (или 4,5% в год), в РКИ NAVIGATE ESUS [15] частота повторного инсульта соответствовала 4,7% в год. В исследовании Y. Ноу и соавт. [28] (США) в течение в среднем 3 лет наблюдения повторный инсульт развился у 11,4% пациентов с КЭИ в возрасте 50 лет и старше. Сравнение частоты выявления ФП с другими исследованиями нецелесообразно, так как в нашей работе специальный протокол дополнительно поиска аритмии на амбулаторном этапе не применялся.

Анализ композитных исходов показал, что у пациентов с ПКМ-КЭИ в 3,4 раза чаще наблюдается одно из следующих событий или их сочетание: повторный ИИ, ТИА, ИМ или смерть — 47% против 21%. V. Jagadeesan и соавт. [29] продемонстрировали, что треть пациентов с КЭИ в течение года повторно поступают в стационар. Основными причинами госпитализации являются ИИ или ТИА (30%), ИБС (11%) и заболевание периферических артерий (6%). При этом пациенты с КЭИ и дилатацией левого предсердия характеризуются в 1,5 раза более высоким риском повторного поступления вследствие кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий.

Заключение. Почти у каждого пятого пациента с КЭИ имеет место ПКМ, наиболее частыми маркерами которой выступают увеличение индекса объема левого предсердия в сочетании с пароксизмами наджелудочковой тахикардии. ПКМ-фенотип КЭИ ассоциирован с пожилым возрастом пациентов, наличием ИБС, гипертрофии левого желудочка. У каждого пятого пациента с ПКМ-КЭИ имеется симптом «черной артерии» на МРТ, прогностическая точность которого составляет 84%. Пациенты с ПКМ-КЭИ характеризуются неблагоприятным долгосрочным прогнозом, в течение в среднем 2,5 года наблюдения сердечно-сосудистые события или смерть наблюдаются в каждом втором случае. Таким образом, проведенное исследование указывает на целесообразность выявления ПКМ-фенотипа КЭИ в остром периоде инсульта с целью интенсификации диагностических и профилактических мероприятий в отношении данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al; ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016 Jul;11(5):526-33. doi: 10.1177/1747493016641967. Epub 2016 Apr 11.
2. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
3. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Криптогенный инсульт. Часть I: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский Совет*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 (In Russ.)].
4. Кулеш АА, Демин ДА, Белопасова АВ и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский Совет*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 [Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 (In Russ.)].
5. Демин ДА, Кулеш АА, Янишевский СН и др. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский Совет*. 2022;(21):8-18. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18 [Demin DA, Kulesh AA, Yanishevskiy SN, et al. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):8-18. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18 (In Russ.)].
6. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. Epub 2007 Sep 27.
7. Li TYW, Yeo LLL, Ho JSY, et al. Association of Electrocardiographic P-Wave Markers and Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(1):46-53. doi: 10.1159/000512179. Epub 2020 Dec 11.
8. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT Jr, et al. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015 May;11(3):323-31. doi: 10.2217/fca.15.22
9. Jalini S, Rajalingam R, Nisenbaum R, et al. Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies. *Neurology*. 2019 Jan 22;92(4):e288-e294. doi: 10.1212/WNL.00000000000006748. Epub 2018 Dec 5.
10. Silva AR, Pires C, Meira-Carvalho F, et al. Atrial cardiopathy predicts detection of atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source: real-life data. *Neurol Sci*. 2022 Apr;43(4):2383-6. doi: 10.1007/s10072-021-05692-3. Epub 2021 Oct 27.
11. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, et al. Prevalence and Overlap of Potential Embolic Sources in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc*. 2019 Aug 6;8(15):e012858. doi: 10.1161/JAHA.119.012858. Epub 2019 Jul 31.
12. Yaghi S, Boehme AK, Hazan R, et al. Atrial Cardiopathy and Cryptogenic Stroke: A Cross-sectional Pilot Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jan;25(1):110-4. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2015.09.001. Epub 2015 Oct 21.
13. Tan BYQ, Ho JSY, Sia CH, et al. Left Atrial Volume Index Predicts New-Onset Atrial Fibrillation and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(3):285-91. doi: 10.1159/000508211. Epub 2020 Jun 17.

14. Jordan K, Yaghi S, Poppas A, et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):1997-2001. doi: 10.1161/STROKEA-HA.119.025384. Epub 2019 Jun 13.
15. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191-201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686. Epub 2018 May 16.
16. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med*. 2023;10.1056/NEJMoa2303062. doi: 10.1056/NEJMoa2303062. Epub 2023 Aug 25.
17. Perlepe K, Sirimarco G, Strambo D, et al. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Eur J Intern Med*. 2020 May;75:30-4. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.002. Epub 2020 Jan 15.
18. Tajmirriahi M, Salari P, Saadatnia M. Left atrial function index in embolic stroke of undetermined source: A case-control study. *Neurol Asia*. 2022;27(2):275-9. doi: 10.54029/2022cnz
19. Poli S, Diedler J, Härtig F, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke — a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):375-81. doi: 10.1111/ene.12843. Epub 2015 Oct 16.
20. Kneihsl M, Bisping E, Scherr D, et al. Predicting atrial fibrillation after cryptogenic stroke via a clinical risk score—a prospective observational study. *Eur J Neurol*. 2022 Jan;29(1):149-57. doi: 10.1111/ene.15102. Epub 2021 Sep 23.
21. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, et al. Supraventricular Extrasystoles on Standard 12-lead Electrocardiogram Predict New Incident Atrial Fibrillation after Embolic Stroke of Undetermined Source: The AF-ESUS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Apr;29(4):104626. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104626. Epub 2020 Jan 15.
22. Vollmuth C, Stoesser S, Neugebauer H, et al. MR-imaging pattern is not a predictor of occult atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):3058-64. doi: 10.1007/s00415-019-09524-5. Epub 2019 Sep 11. Erratum in: *J Neurol*. 2020 Oct;267(10):3117.
23. Di Meglio L, Derraz I, Solonomenjanahary M, et al; compoCLOT Research Investigators group. Two-layered susceptibility vessel sign is associated with biochemically quantified thrombus red blood cell content. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1264-71. doi: 10.1111/ene.14241. Epub 2020 May 3.
24. Kang DW, Jeong HG, Kim DY, et al. Prediction of Stroke Subtype and Recanalization Using Susceptibility Vessel Sign on Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1554-9. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.016217. Epub 2017 Apr 21.
25. Bourcier R, Derraz I, Delasalle B, et al; THRACE investigators. Susceptibility Vessel Sign and Cardioembolic Etiology in the THRACE Trial. *Clin Neuroradiol*. 2019 Dec;29(4):685-92. doi: 10.1007/s00062-018-0699-8. Epub 2018 Jun 12.
26. Alhazmi H, Bani-Sadr A, Bochaton T, et al. Large vessel cardioembolic stroke and embolic stroke of undetermined source share a common profile of matrix metalloproteinase-9 level and susceptibility vessel sign length. *Eur J Neurol*. 2021 Jun;28(6):1977-83. doi: 10.1111/ene.14806. Epub 2021 Apr 17.
27. Del Brutto VJ, Diener HC, Easton JD, et al. Predictors of Recurrent Stroke After Embolic Stroke of Undetermined Source in the RE-SPECT ESUS Trial. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jun 7;11(11):e023545. doi: 10.1161/JAHA.121.023545. Epub 2022 Jun 3.
28. Hou Y, Elmashad A, Staff I, et al. Potential Embolic Sources Differ in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source According to Age: A 15-Year Study. *Front Neurol*. 2022 May 17;13:860827. doi: 10.3389/fneur.2022.860827
29. Jagadeesan V, Culver A, Raiker N, et al. Left Atrial Dilation and Risk of One-Year Readmission after Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug;29(8):104975. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104975. Epub 2020 Jun 9.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.08.2023/04.11.2023/06.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чазов С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5239-744X>

Мехряков С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>

Астанин П.А. <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

МРТ-оценка различных типов хронических очагов демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом с помощью количественного картирования восприимчивости (QSM)



Матросова М.С.¹, Брюхов В.В.¹, Попова Е.В.^{2,3}, Бельская Г.Н.¹, Кротенкова М.В.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва
¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

Гистологически было показано, что среди хронических очагов демиелинизации при рассеянном склерозе (РС) выделяют неактивные очаги, не изменяющиеся со временем, и активные, или «тлеющие», которые имеют тенденцию увеличиваться с течением времени и окружены клетками провоспалительно активированной микроглии, нагруженной железом. Для выявления «тлеющих» очагов демиелинизации и оценки «скрытого» воспалительного процесса в головном мозге необходимо использовать МРТ-последовательности, чувствительные к выявлению веществ с парамагнитными свойствами, включая железо, к которым относится такая инновационная методика, как количественное картирование восприимчивости (quantitative susceptibility mapping, QSM).

Цель исследования — определить с помощью МРТ различные типы хронических очагов демиелинизации при РС на основе распределения в них железа и степени повреждения (миелинизации) в их структуре.

Материал и методы. При помощи QSM была проведена оценка паттернов распределения железа в очагах демиелинизации у 90 пациентов с РС. Также у каждого пациента на карте QSM было случайным образом выбрано по два очага с разными паттернами распределения железа, в которых был рассчитан коэффициент переноса намагниченности (magnetic transfer ratio, MTR), косвенно отражающий степень миелинизации, после чего был проведен анализ связи данных показателей. Выявленные изменения также были сопоставлены с визуализацией очагов в стандартных режимах МРТ (T1 MPRAGE, T2 FLAIR).

Результаты. Несмотря на преимущественно одинаковую визуализацию в режиме T2 FLAIR, хронические очаги демиелинизации имеют различные паттерны на картах QSM, что обусловлено особенностями распределения железа: часть очагов не определяются на QSM, а другая часть — визуализируются в виде либо гомогенного, либо кольцевидного паттерна. При этом при сопоставлении данных QSM с MTR в невизуализируемых очагах показатели MTR оказались самыми высокими (демиелинизация минимальна), а в очагах с кольцевидным распределением железа, наоборот, повреждение было наиболее выражено.

Заключение. С помощью QSM были выявлены различные паттерны распределения железа в очагах демиелинизации в сопоставлении со степенью миелинизации в них по данным MTR, что имеет большое значение для оценки скрытого воспаления и развития нейродегенеративного процесса при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; очаги с железосодержащим ободком; магнитно-резонансная томография; количественное картирование восприимчивости; QSM; МРТ с переносом намагниченности; MTR.

Контакты: Мария Сергеевна Матросова; kmari-s@yandex.ru

Для ссылки: Матросова МС, Брюхов ВВ, Попова ЕВ, Бельская ГН, Кротенкова МВ. МРТ-оценка различных типов хронических очагов демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом с помощью количественного картирования восприимчивости (QSM). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):48–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-48-55

MRI assessment of different types of chronic demyelinating lesions in patients with multiple sclerosis using quantitative susceptibility mapping (QSM)

Matrosova M.S.¹, Bryukhov V.V.¹, Popova E.V.^{2,3}, Belskaya G.N.¹, Krotchenkova M.V.¹

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow
¹80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ³10, Pistovaya St., Moscow 127015, Russia

Histologically, chronic demyelinating lesions in multiple sclerosis (MS) have been shown to include inactive lesions that do not change over time and active or “smouldering” lesions that tend to enlarge over time and are surrounded by pro-inflammatory activated microglial cells that are loaded with iron. To identify “smouldering” foci of demyelination and assess the “latent” inflammatory process in the brain, MRI sequences sensitive to the detection of substances with paramagnetic properties, including iron, must be used. They include an innovative technique such as quantitative susceptibility mapping (QSM).

Objective: to identify, using MRI different types of chronic demyelination foci in MS, based on iron distribution and the degree of damage (myelination) in their structure.

Material and methods. The patterns of iron distribution in demyelinating lesions in 90 MS patients were investigated using QSM. In addition, two lesions with different iron distribution patterns were randomly selected on the QSM map for each patient, in which the magnetic transfer ratio (MTR), indirectly reflecting the degree of myelination, was calculated. The identified changes were also compared with visualization of lesions in standard MRI modes (T1 MPRAGE, T2 FLAIR).

Results. Despite the predominantly identical visualization in T2 FLAIR mode, chronic foci of demyelination show different patterns on the QSM maps, which is due to the peculiarities of iron distribution: some foci are not detected on QSM, while others are visualized either in the form of a homogeneous or a ring-shaped pattern. When comparing QSM data with MTR, it was found that MTR indicators were highest in non-visualized lesions (demyelination is minimal), while damage was most pronounced in lesions with ring-shaped iron distribution.

Conclusion. Different patterns of iron distribution in demyelination foci compared to the degree of myelination in these foci according to MTR were identified using QSM, which is of great importance for the evaluation of latent inflammation and the development of the neurodegenerative process in MS.

Keywords: multiple sclerosis; iron rim lesions; magnetic resonance imaging; quantitative susceptibility mapping; QSM; magnetic transfer imaging; MTR.

Contact: Maria Sergeevna Matrosova; kmari-s@yandex.ru

For reference: Matrosova MS, Bryukhov VV, Popova EV, Belskaya GN, Krotchenkova MV. MRI assessment of different types of chronic demyelinating lesions in patients with multiple sclerosis using quantitative susceptibility mapping (QSM). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):48–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-48-55

На сегодняшний день рассеянный склероз (РС) рассматривается в мире как заболевание, приводящее не только к появлению очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, но и к нейродегенерации центральной нервной системы (ЦНС). Тем не менее стандартная МРТ-диагностика РС в клинической практике основана на определении очагового поражения согласно критериям McDonald в пересмотре 2017 г. [1–4].

С помощью стандартных режимов МРТ (T2, T2 FLAIR, T1 до и после внутривенного контрастирования) можно дифференцировать между собой активные и хронические очаги, соответственно накапливающие и не накапливающие контрастное вещество (КВ), при этом в режиме T2 FLAIR они, как правило, визуально не различимы [5].

Однако в последние годы ряд авторов гистологически помимо активных очагов определили несколько типов хронических очагов демиелинизации, в зависимости от их морфологической картины [6]:

- ранние и поздние активные, или «острые», очаги содержат в себе макрофаги и характеризуются накоплением КВ при МРТ-исследовании — либо диффузно (ранние активные), либо по периферии, кольцевидно (поздние активные);
- хронические активные, или «тлеющие», очаги характеризуются отсутствием или минимальным количеством макрофагов в центре и клетками активированной микроглии по периферии. Такие очаги не накапливают КВ, но имеют тенденцию к увеличению в размерах с течением времени [7];
- хронические неактивные очаги гистологически характеризуются либо отсутствием, либо единичными макрофагами и клетками микроглии в их структуре, имеют четкую границу, не накапливают КВ и не увеличиваются в размерах со временем;
- «тенивые» очаги имеют признаки ремиелинизации, не накапливают КВ и не увеличиваются в размерах со временем, при МРТ в режимах T2, T2 FLAIR, как и все вышеперечисленные очаги, имеют гиперинтенсивный МР-сигнал [6, 8].

Роль микроглии в поддержании хронического воспаления в ЦНС в последние годы активно изучается [9, 10]. При нормальном функционировании головного мозга клетки микроглии выполняют фагоцитарную функцию и играют ключевую роль в иммунном надзоре, обеспечивая постоянство внутренней среды в ЦНС [11]. Однако при развитии патологического процесса, в частности РС, происходит провоспалительная активация микроглии, что приводит к поддержанию воспаления даже за закрытым гематоэнцефалическим барьером [12]. Гистологически было показано, что активированная микроглия нагружена железом, основным источником которого в ЦНС являются разрушенные олигодендроциты, миелиновая оболочка и аксоны нейронов [13]. Согласно гипотезе ряда авторов, при разрушении миелина и гибели олигодендроцитов происходит высвобождение железа, которое захватывается макрофагами и клетками микроглии, скапливающимися в области очага демиелинизации, что, в свою очередь, может способствовать образованию активных форм кислорода и дальнейшей нейродегенерации [14–16]. При этом наличие корреляции отложения железа с увеличением размеров очагов позволило некоторым авторам предположить отрицательное влияние железа на восстановление миелина [7, 15, 17–19].

Учитывая, что наличие железосодержащей микроглии является отличительной особенностью хронических активных очагов, их выявление на МРТ имеет большое значение и возможно с помощью определенных импульсных последовательностей и методик, чувствительных к неоднородностям магнитного поля и, соответственно, отложению железа [12, 15]. К таковым, в частности, относится количественное картирование восприимчивости (quantitative susceptibility mapping, QSM) [4, 8, 20, 21]. Очаги демиелинизации при РС на картах QSM различаются между собой и имеют разные паттерны визуализации, в отличие от стандартных T2-взвешенных изображений, что потенциально может помочь в дифференцировке подтипов хронических очагов [6, 22].

Цель исследования — определить с помощью МРТ различные типы хронических очагов демиелинизации при

РС на основе распределения в них железа и степени повреждения (миелинизации) в их структуре.

Материал и методы. Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» на базе отдела лучевой диагностики и была одобрена локальным этическим комитетом. Все пациенты были заранее осведомлены о предстоящем исследовании и подписали добровольное информированное согласие на его проведение.

В исследование было включено 50 пациентов (из них 37 женщин) с ремиттирующим РС (PPC), в возрасте от 18 до 57 лет [34 [27; 41] — здесь и далее: медиана [25-й; 75-й перцентили]) и 40 пациентов (из них 25 женщин) с прогрессирующим РС (ПРС), в возрасте от 24 до 66 лет [49 [39; 55]]. Среди пациентов с ПРС было 23 пациента со вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) и 17 пациентов с первично-прогрессирующим РС (ППРС).

Критериями включения во все группы были возраст от 18 лет и наличие установленного диагноза РС соответствующего типа.

Критериями исключения, помимо клаустрофобии и металлических имплантов в организме (в том числе кардиостимулятора), были наличие беременности, сопутствующей патологии головного мозга, выявленной при МРТ, и проведение пульс-терапии в течение 1 мес до момента исследования.

Протокол МРТ. Все изображения были получены на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Prisma с величиной магнитной индукции 3 Т, оснащенном 64-канальной головной катушкой.

Протокол МРТ включал в себя стандартные последовательности T1 MPRAGE, T2 с подавлением сигнала от свободной жидкости (T2 FLAIR) и дополнительные режимы, к которым относятся мульти-эхо 3D GRE (для получения карты QSM) и MPT с переносом намагниченности (magnetization transfer imaging, MTI) для получения карт коэффициента переноса намагниченности (magnetic transfer ratio, MTR).

Последовательности были получены с использованием следующих параметров:

- T2 FLAIR: 3D-последовательность, TR/TE/TI = 7000/390/2200 мс, толщина среза — 0,6 мм, размер вокселя — 0,5×0,5×0,6 мм, ширина полосы пропускания — 751 Гц/пиксель.
- T1 MPRAGE: 3D-последовательность, TR/TE/TI = 2200/2,480/900 мс, толщина среза — 1,0 мм, размер вокселя — 0,9×0,9×1,0 мм, FA=8°, ширина полосы пропускания — 250 Гц/пиксель.
- Для получения исходных фазовых и магнитудных изображений QSM была использована последовательность градиентное эхо (GRE) со множественными эхосигналами (multi TE): 3D-последовательность, время первого эхосигнала TE — 6,1 мс, интервал между TE — 4,02 мс, количество эхосигналов — 10, время TR — 47 мс, толщина среза — 1 мм без зазора между срезами, угол наклона — 15°, размер вокселя — 0,5×0,5×1 мм, матрица — 256×256 мм.
- Последовательность MTI была выполнена в аксиальной плоскости до (MT_{off}) и после (MT_{on}) приложения импульса переноса намагниченности: TR/TE=34/6 мс, FOV=256 мм, FA=10°, толщина среза — 3,0 мм, размер вокселя — 1,0×1,0×3,0 мм, ширина полосы пропускания — 160 Гц/пиксель.

Кроме того, пациентам была выполнена МРТ головного мозга после внутривенного введения гадолиний-содержащего КВ (Гадовист, 7,5 мл) в режимах T1 turbo спин-эхо (T1 tse) и T1 MPRAGE для выявления активных очагов с применением следующих параметров:

- T1 tse: 2D-последовательность, плоскость сканирования — аксиальная, TR/TE=2000/9 мс, TI=900 мс, TF=5, ETL=24, FOV=220 мм, FA=150°, толщина среза — 4,0 мм, размер вокселя — 0,7×0,7×4,0 мм, ширина полосы пропускания — 260 Гц/пиксель.
- T1 MPRAGE: 3D-последовательность, TR/TE/TI=2200/2,480/900 мс, TF=224, FOV=230 мм, FA=8°, толщина среза — 1,0 мм, размер вокселя — 0,9×0,9×1,0 мм, ширина полосы пропускания — 250 Гц/пиксель.

Постобработка и анализ изображений. Для получения карт QSM была использована программа MEDI Toolbox со встроенным алгоритмом MEDI (Morphology Enabled Dipole Inversion) [23]. Магнитная восприимчивость оценивалась в первую очередь в очагах демиелинизации качественно для выделения паттернов распределения железа. Количественно магнитная восприимчивость измерялась в условных единицах — частицах на миллиард (ppb).

Карты MTR были получены с помощью программы для визуализации и анализа медицинских изображений 3D Slicer с использованием формулы:

$$MTR = \frac{(MT_{off} - MT_{on})}{MT_{off}} \cdot 1000,$$

где MT_{off} — интенсивность МР-сигнала до приложения импульса переноса намагниченности, MT_{on} — после приложения последнего [24, 25].

Показатель MTR (безразмерная величина) был рассчитан в очагах демиелинизации разных типов в сопоставлении с данными QSM, а именно:

1. У каждого пациента на карте QSM было случайным образом выбрано по два очага (при наличии) с разными паттернами распределения железа.
2. С помощью ROI-анализа в выбранных очагах был посчитан показатель MTR.
3. Был проведен корреляционный анализ показателей MTR с паттерном распределения железа в очагах демиелинизации.

Двое пациентов из группы PPC и двое из группы ВПРС не были включены в обработку QSM в связи с выраженными артефактами от движения. По той же причине у одного пациента с ППРС и у одного с ВПРС не были получены карты MTR. Таким образом, выборка составила 48 пациентов с PPC, 16 — с ППРС и 20 — с ВПРС.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 23.0 (IBM, США).

Использованы двусторонние варианты статистических критериев.

Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$ (при апостериорных попарных сравнениях — при скорректированном уровне значимости $p_{adj} < 0,05$).

Для описания количественной переменной с нормальным распределением (MTR) использованы медиана и квантили, а также среднее и стандартное отклонение.

Для сравнения несвязанных групп (тип очага) по количественной переменной с нормальным распределением (MTR) использован дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными попарными сравнениями. При апостериорных попарных сравнениях для поправки на множественные сравнения использован метод Бонферрони или Даннетта.

Дополнительно проведено сравнение несвязанных групп (тип очага) по количественной переменной с нормальным распределением (MTR) с поправкой на возраст (в связи с возрастными различиями между группами пациентов с РС). Для этого использована общая линейная модель, включающая MTR в качестве зависимой переменной, тип очага в качестве фиксированного фактора, возраст в качестве ковариаты.

Результаты. При качественном анализе очаговых изменений в режимах T2 FLAIR, T1 MPAGE и на картах MTR и QSM в белом веществе головного мозга было выявлено:

- В режиме T2 FLAIR большинство очагов визуализируются в основном одинаково, в виде участков гомогенно повышенного МР-сигнала, за исключением некоторых очагов, имеющих более гипоинтенсивный МР-сигнал в центре и более гиперинтенсивный (по типу ободка) — по периферии (рис. 1, верхний ряд).
- На картах QSM (рис. 1, второй ряд сверху) были выявлены визуальные различия в распределении магнитной восприимчивости в очагах демиелинизации, а именно: часть очагов, имеющих гиперинтенсивный МР-сигнал в режиме T2 FLAIR, также имели гиперинтенсивный МР-сигнал на QSM, при этом некоторые из них имели повышенный МР-сигнал по периферии (по ободку, rim+; рис. 1, второй ряд сверху, а, б), а некоторые — гомогенно повышенный МР-сигнал, rim- (рис. 1, второй ряд сверху, в). Первые, в свою очередь, делятся на те, в которых повышенную интенсивность МР-сигнала имеет только ободок (рис. 1, второй ряд сверху, а), и те, в которых интенсивность МР-сигнала повышена также и в центре, rim+ mixed (рис. 1, второй ряд сверху, б). Кроме того, часть очагов, также имеющих повышенную интенсивность МР-сигнала в режиме T2 FLAIR, не визуализировались на QSM (имели изоинтенсивный МР-сигнал, non-visible; рис. 1, второй ряд сверху, г). У отдельных пациентов на картах QSM были выявлены очаги с гипоинтенсивным паттерном относительно окружающего белого вещества, очаги negative (рис. 1, второй ряд сверху, д).

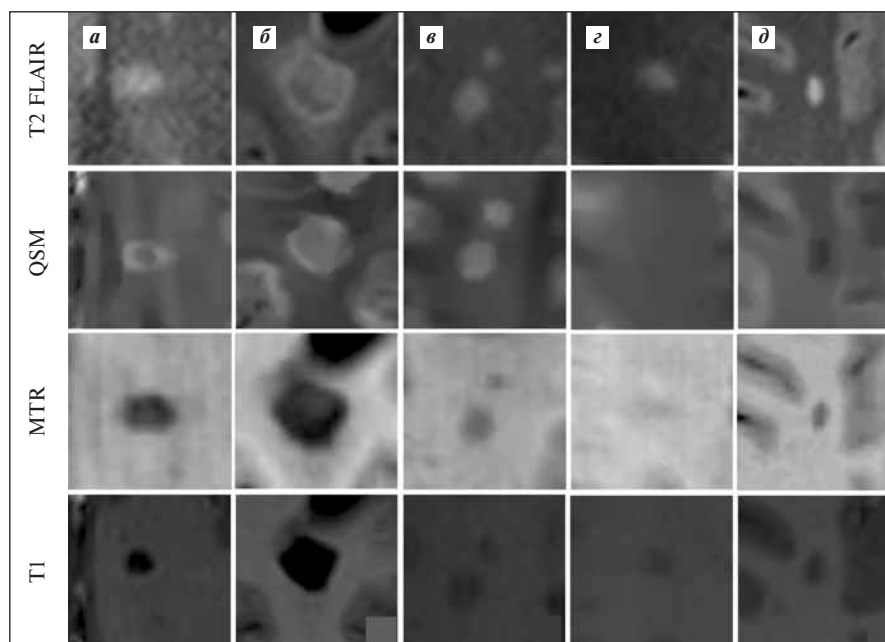


Рис. 1. Визуализация очагов демиелинизации в режиме T2 FLAIR (верхний ряд), на карте QSM (второй ряд сверху), на карте MTR (второй ряд снизу), в режиме T1 MPAGE (нижний ряд). Различные паттерны распределения железа в очагах демиелинизации по данным QSM (а–д): а, б — гиперинтенсивные очаги типа rim+ с кольцевидным (по ободку) распределением железа; в — гиперинтенсивные очаги типа rim- с гомогенным распределением железа; г — очаги, не визуализируемые (изоинтенсивные) на карте QSM (non-visible) по сравнению с T2 FLAIR; д — гипоинтенсивные очаги (negative)

Fig. 1. Visualization of demyelination foci in T2 FLAIR mode (top row), on the QSM (second row from top), on the MTR map (second row from bottom), in T1 MPAGE mode (bottom row). Different patterns of iron distribution in demyelination foci according to QSM data (a–d): a, б — hyperintense foci of rim+ type with a ring-shaped (along the rim) iron distribution; в — hyperintense lesions of rim- type with a homogeneous iron distribution; г — lesions non-visible on the QSM map (non-visible) compared to T2 FLAIR (isointense); д — hypointense foci (negative)

- На картах MTR очаги разных типов по данным QSM также различались по сигнальным характеристикам (степени выраженности гипоинтенсивности, демиелинизации), причем очаги с кольцевидным паттерном магнитной восприимчивости на QSM (rim+) имели наиболее гипоинтенсивный МР-сигнал на MTR (рис. 1, второй ряд снизу).
- Визуализация очагов в режиме T1 MPAGE была сопоставима с полученными данными MTR, где очаги типа rim+ также имели наиболее гипоинтенсивный МР-сигнал и определялись преимущественно в виде хронических «черных дыр» (рис. 1, нижний ряд).

Таким образом, при качественном сопоставлении очагов демиелинизации на картах QSM и MTR, а также в режимах T2 FLAIR и T1 было выявлено, что наличие кольцевидного паттерна магнитной восприимчивости на QSM в очагах (rim+) сопоставимо с более низким МР-сигналом в режиме T1 (визуализацией по типу хронических «черных дыр»), негетогенно повышенным МР-сигналом в режиме T2 FLAIR и более выраженной демиелинизацией по данным MTR, что, вероятно, служит проявлением крайней степени повреждения вещества головного мозга.

При количественной оценке карт QSM и MTR было выявлено:

- На картах QSM среди гомогенных очагов rim- одни имели положительные значения магнитной восприимчивости (>0 ppb) (rim- positive), а другие, несмотря на визуальную гиперинтенсивность МР-сигнал по сравнению с окружающим белым веществом — отрицательные значения магнитной восприимчивости (<0 ppb) (rim- negative). Среди других паттернов распределения железа (rim+ и non-visible) значимых количественных различий выявлено не было.
- Статистически значимые различия были выявлены при количественном измерении коэффициента переноса намагниченности (MTR) в очагах разных типов по данным QSM (рис. 2).

Апостериорный анализ показал, что различия MTR были статистически значимыми при всех попарных сравнениях очагов rim+, rim- и non-visible, без разделения очагов rim+ и rim- на подгруппы ($p<0,001$). При этом, с учетом очагов типа rim+ mixed, rim- positive и rim- negative, статистически значимыми оказались различия между всеми типами очагов ($p<0,001$), за исключением rim+ и rim+ mixed, $p=0,627$ (табл. 1); это говорит о том, что гомогенные очаги без ободка (rim-) с положительной и отрицательной магнитной восприимчивостью (rim- positive и rim- negative), несмотря на одинаковую качественную визуализацию, учитывая значимые количественные различия по данным MTR, должны рассматриваться отдельно.

Таким образом, нами были выявлены следующие типы хронических очагов демиелинизации по данным QSM в сопоставлении с MTR и стандартными режимами T2 FLAIR, T1 MPRAGE:

- 1) очаги с гиперинтенсивным ободком и изоинтенсивным МР-сигналом в центре (rim+);

- 2) очаги с гиперинтенсивным ободком и слабо гиперинтенсивным МР-сигналом в центре (rim+ mixed);
- 3) очаги с гомогенно гиперинтенсивным МР-сигналом без ободка и положительной магнитной восприимчивостью (rim- positive);
- 4) очаги с гомогенно гиперинтенсивным МР-сигналом без ободка и отрицательной магнитной восприимчивостью (rim- negative);
- 5) очаги, не визуализируемые (изоинтенсивные) на QSM по сравнению с T2 FLAIR (non-visible);
- 6) гипоинтенсивные очаги (negative).

Среди испытуемых также было выявлено 12 пациентов (восемь — с РРС, четыре — с ППРС) с наличием активных очагов, накапливающих КВ, которые, как правило, не визуализировались на картах QSM либо визуализировались слабо (рис. 3).

При анализе распределения железосодержащих очагов среди пациентов с различными типами течения РС было выявлено, что очаги с наличием железа (независимо от типа) наблюдались во всех группах пациентов с РС: в 85,4% случаев при РРС, в 81,3% случаев — при ППРС и в 100% случаев — при ВПРС. При этом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p>0,05$), наблюдалась тенденция к увеличению количества очагов с наличием железа (как общего, так и с кольцевидным паттерном, rim+) при ВПРС (табл. 2).

Обсуждение. Механизмы развития нейродегенерации при РС на сегодняшний день остаются до конца не изученными, однако обсуждаются отдельные процессы, которые могут постепенно приводить к атрофии головного мозга [12, 26]. Хронические активные очаги демиелинизации могут являться одним из таких факторов, поскольку длительная провоспалительная активность может приводить к бо-

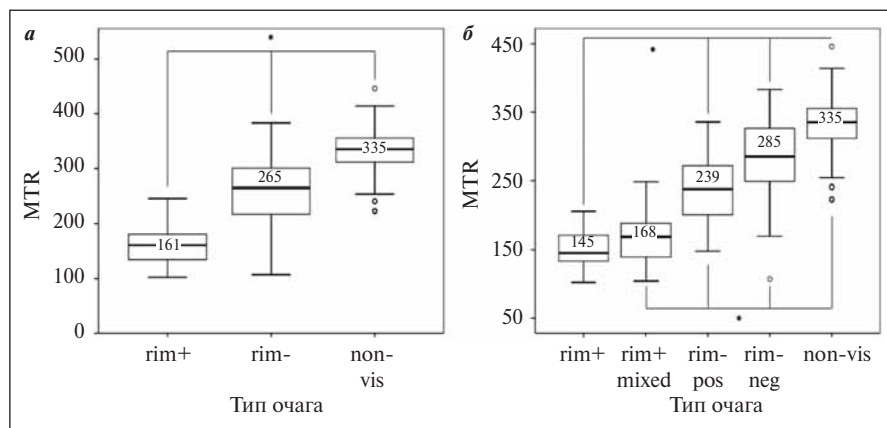


Рис. 2. Различия MTR в очагах разных типов у пациентов с РС:

а — без разделения очагов с ободком на rim+ и rim+ mixed и очагов без ободка на rim- positive и rim- negative; б — с выделением отдельно очагов rim+ mixed и rim- negative. * — статистически значимые различия ($p<0,001$); ° — отдельные результаты измерений, выделяющиеся из общей выборки

Fig. 2. Differences in MTR in lesions of different types in patients with MS:

а — without differentiation between rim+/ rim+ mixed lesions and rim- positive/rim- negative lesions; б — including rim+ mixed and rim- negative lesions. * — statistically significant differences ($p<0,001$); ° — individual measurement results that stand out from the general sample

Таблица 1.

MTR в хронических очагах демиелинизации разных типов, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1.

MTR in chronic lesions of demyelination, Me [25th; 75th percentiles]

Тип очага	MTR
rim+	145,0 [133,0; 171,0]
rim+ mixed	167,5 [134,5; 190,0]
rim- positive	238,8 [201,5; 271,5]
rim- negative	285,0 [248,8; 326,3]
non-visible	335,3 [311,5; 355,5]
p*	<0,001

Примечание. p* — уровень значимости для попарных сравнений между группами, за исключением rim+ и rim+ mixed; $p_{rim+/rim+ mixed}=0,627$; * — значения с поправкой на возраст.

лее тяжелой демиелинизации и гибели аксонов как в самих очагах, так и за счет восходящей и нисходящей дегенерации трактов, проходящих через них, что, в свою очередь, сопровождается увеличением размера очагов с течением времени [7, 27, 28].

Учитывая, что отличительной особенностью хронических активных очагов является периферическое накопление активированной микроглии, нагруженной железом, становится возможной их визуализация при МРТ головного мозга в виде гиперинтенсивного ободка на картах QSM (rim+), что может стать полезным инструментом для оценки скрытого воспалительного процесса при РС и иметь прогностическую ценность [11, 12]. В свою очередь, в хронических неактивных и «теневых» очагах ободок из активированной микроглии отсутствует, что отличает последние от хронических активных очагов [8]. При этом наличие железа не связано с размером очага и может визуализироваться как в мелких, так и в крупных очагах, однако в последних железо практически всегда присутствует.

Тот факт, что железо присутствует в основном в «тлеющих» очагах, но не наблюдается в «теневых», можно объяснить тем, что после закрытия гематоэнцефалического барьера провоспалительные иммунные клетки могут оставаться в области очагов и продолжать свою деятельность, причем на смену Т-клеточному воспалению приходит воспалительный процесс, обусловленный клетками микроглии, призванными фагоцитировать остатки разрушенных олигодендроцитов, миелиновых оболочек и аксонов. При этом разрушение клеток в очаге демиелинизации приводит к высвобождению железа и его интерстициальному накоплению, что, в свою очередь, только усугубляет ситуацию и, вероятно, может способствовать дальнейшей нейродегенерации [8, 17]. Данное предположение может объяснить полученные нами результаты сопоставления QSM в очагах со степенью миелинизации в них, измеренной с помощью MTR. В предыдущих работах было продемонстрировано, что MTR снижается как в очагах, так и во внешне неизменном белом веществе при РС и связан с объемом остаточных аксонов и степенью содержания миелина [29]. В настоящей работе было выявлено, что очаги с железосодержащим ободком (rim+) имеют самые низкие значения MTR, что говорит о более глубоком повреждении и более выраженной демиелинизации. В то же время очаги, не визуализирующиеся на карте QSM (non-visible) и не накапливающие КВ, напротив, имеют самые высокие значения MTR. При визуальном разделении очагов с железосодержащим ободком на кольцевидные (rim+) и смешанные (rim+ mixed) значимых различий по степени миелинизации на картах MTR в них выявлено не было. Очаги с однородным паттерном распределения железа (rim-) по значениям переноса намагниченности занимают промежуточное положение между очагами типа rim+ и non-visible. Однако данные очаги различались между собой: часть из них имели положительные значения магнитной восприимчиво-

сти ($\rho_{rb} > 0$), а часть — отрицательные, что затрудняет интерпретацию результатов, поскольку до сих пор остается

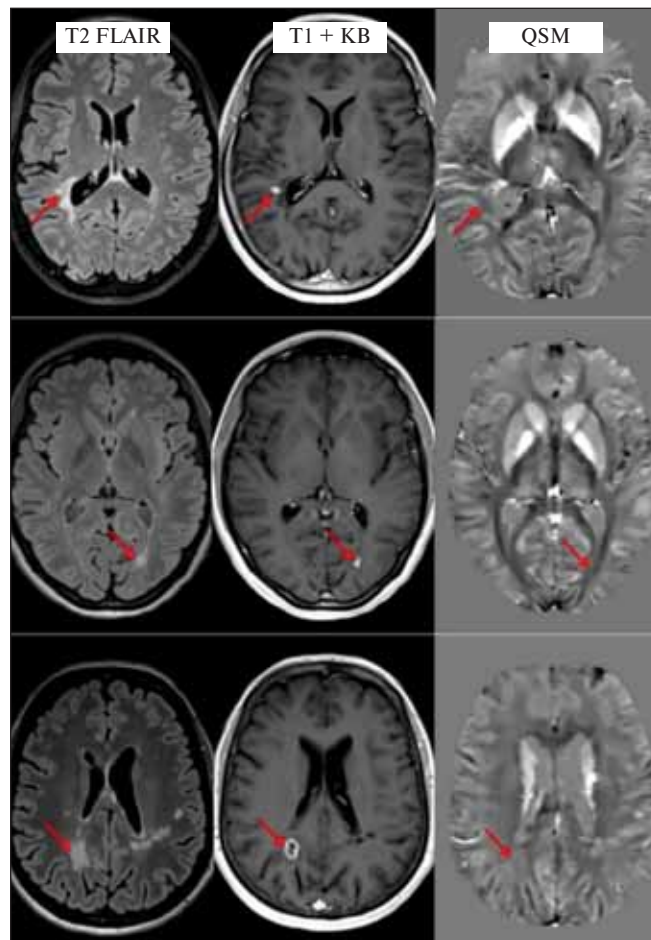


Рис. 3. Визуализация активных очагов демиелинизации (стрелки) в режиме T1 после внутривенного контрастирования (средний столбец) в сопоставлении с T2 FLAIR (левый столбец) и QSM (правый столбец)

Fig. 3. Acute demyelination lesions (arrows) on T1 mode after IV contrast enhancement (middle column) in comparison with T2 FLAIR (left column) and QSM (right column)

Таблица 2.

Различия между группами пациентов с РС по наличию и количеству железосодержащих очагов
Differences between groups of MS patients in terms of the presence and number of iron-containing lesions

Характеристика	PPC (n=50) 1	Группа ППРС (n=17) 2	ВППРС (n=23) 3	p*
Наличие очагов с железом, n (%):				
нет	7 (14,6)	3 (18,8)	0	$p_{1-2} > 0,05$
да	41 (85,4)	13 (81,3)	20 (100,0)	$p_{1-3} < 0,02$ $p_{2-3} < 0,02$
Количество очагов с железом, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [1,0; 10,0]	4,0 [1,0; 9,5]	10,0 [6,5; 15,5]	0,079

Примечание. p — уровень значимости для различий между группами (статистически значимые различия выделены жирным шрифтом); * — значения с поправкой на возраст.

дискутабельным, есть ли железо в очагах, имеющих отрицательную магнитную восприимчивость на QSM, или свой вклад в повышение МР-сигнала относительно окружающего белого вещества вносит исключительно гипомиелинизация [30, 31]. В связи с вышеизложенным мы разделили очаги типа rim- на два подтипа: с отрицательной (rim- negative) и положительной (rim- positive) магнитной восприимчивостью на QSM — и также сопоставили их со значениями на MTR. Миелинизация в очагах с rim- positive оказалась статистически значимо ниже, чем в очагах rim- negative, что не позволило объединить данные очаги в один паттерн. Тот факт, что наличие железа в очаге коррелирует с более выраженной демиелинизацией, позволяет предположить, что оно может иметь отрицательное влияние на восстановление миелина [15]. В свою очередь, non-visible очаги, в которых свободное железо, вероятно, отсутствует, обладают также самыми высокими значениями миелинизации по данным MTR. Предполагается, что в таких очагах происходит частичная ремиелинизация, они относятся к группе хронических неактивных, или «теневых», очагов [28, 32]. Стоит также отметить, что у некоторых пациентов с РС были выявлены очаги, имеющие гипоинтенсивный МР-сигнал на QSM и отрицательные значения магнитной восприимчивости относительно окружающего белого вещества, что, вероятно, также может говорить о происходящей ремиелинизации. Однако остается не до конца ясным, чем отличаются между собой изоинтенсивные (non-visible) и гипоинтенсивные (negative) очаги на QSM гистологически. Одним из объяснений разных паттернов, согласно последним исследованиям, может быть измененная структура миелина при ремиелинизации [33].

Отдельно стоит отметить наблюдение, согласно которому контраст-накапливающие очаги, как правило, не были видны на QSM при накоплении ими КВ в режиме T1. Данный феномен позволяет предположить, что магнитные характеристики очагов изменяются по мере их эволюции от активных до хронических, что подтверждают результаты ряда исследований, согласно которым активные очаги практически всегда имели низкие значения магнитной восприимчивости, однако со временем, когда они переставали накапливать КВ, во многих из них значения магнитной восприимчивости постепенно начинали возрастать [34]. Однако для однозначного ответа на вопросы, являются ли паттерны визуализации очагов лишь этапами одного процесса, или же эволюция очагов может происходить по нескольким путям и, в данном случае, что предопределяет развитие того или иного пути эволюции, необходимо проведение дальнейших продольных исследований.

Заключение. Таким образом, несмотря на преимущественно сходную визуализацию очагов демиелинизации при РС в режиме T2 FLAIR, с помощью QSM и MTR были выявлены, наоборот, различные паттерны очагов при РС, в зависимости от распределения в них железа и степени повреждения (демиелинизации) в их структуре, что потенциально может помочь в дифференцировке хронических активных («телющих») очагов, имеющих тенденцию постепенно увеличиваться в размерах с течением времени и способствующих нейродегенеративному процессу, а также хронических неактивных, в том числе «теневых», очагов, не изменяющихся со временем. Выявленные различия потенциально могут иметь прогностическое значение, отражая повреждение тканей, тяжесть заболевания и его прогрессирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
2. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Mar;37(3):394-401. doi: 10.3174/ajnr.A4539. Epub 2015 Nov 12.
3. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2. Epub 2016 Jan 26.
4. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 May 1;8(5):a028969. doi: 10.1101/cshperspect.a028969
5. Брюхов ВВ, Куликова СН, Кротенкова МВ и др. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;(3):47-53. [Bryukhov VV, Kulikova SN, Krotchenkova MV, et al. State-of-the-art neuroimaging techniques in pathogenesis of multiple sclerosis. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013;(3):47-53 (In Russ.)].
6. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* 2015 Nov;78(5):710-21. doi: 10.1002/ana.24497. Epub 2015 Aug 24.
7. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol.* 2017 Jan;133(1):25-42. doi: 10.1007/s00401-016-1636-z. Epub 2016 Oct 27.
8. Harrison DM, Li X, Liu H, et al. Lesion Heterogeneity on High-Field Susceptibility MRI Is Associated with Multiple Sclerosis Severity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Aug;37(8):1447-53. doi: 10.3174/ajnr.A4726. Epub 2016 Mar 3.
9. Kular L, Ewing E, Needhamsen M, et al. DNA methylation changes in glial cells of the normal-appearing white matter in Multiple Sclerosis patients. *Epigenetics.* 2022 Nov;17(11):1311-30. doi: 10.1080/15592294.2021.2020436. Epub 2022 Jan 30.
10. Yong VW. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers. *Neuron.* 2022 Nov 2;110(21):3534-48. doi: 10.1016/j.neuron.2022.06.023. Epub 2022 Jul 25.
11. Gillen KM, Mubarak M, Nguyen TD, Pitt D. Significance and *In Vivo* Detection of Iron-Laden Microglia in White Matter Multiple Sclerosis Lesions. *Front Immunol.* 2018 Feb 19;9:255. doi: 10.3389/fimmu.2018.00255
12. Gillen KM, Mubarak M, Park C, et al. QSM is an imaging biomarker for chronic glial activation in multiple sclerosis lesions. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Apr;8(4):877-86. doi: 10.1002/acn3.51338. Epub 2021 Mar 11.
13. Rouault TA. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Aug;14(8):551-64. doi: 10.1038/nrn3453. Epub 2013 Jul 3.

14. Williams R, Buchheit CL, Berman NE, LeVine SM. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *J Neurochem*. 2012 Jan;120(1):7-25. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07536.x. Epub 2011 Nov 11. Erratum in: *J Neurochem*. 2012 Apr;121(2):326.
15. Zhang Y, Gauthier SA, Gupta A, et al. Quantitative Susceptibility Mapping and R2* Measured Changes during White Matter Lesion Development in Multiple Sclerosis: Myelin Breakdown, Myelin Debris Degradation and Removal, and Iron Accumulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Sep;37(9):1629-35. doi: 10.3174/ajnr.A4825. Epub 2016 Jun 2.
16. Zivadinov R, Schweser F, Dwyer MG, Pol S. Detection of Monocyte/Macrophage and Microglia Activation in the TMEV Model of Chronic Demyelination Using USPIO-Enhanced Ultrahigh-Field Imaging. *J Neuroimaging*. 2020 Nov;30(6):769-78. doi: 10.1111/jon.12768. Epub 2020 Aug 31.
17. Hametner S, Wimmer I, Haider L, et al. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2013 Dec;74(6):848-61. doi: 10.1002/ana.23974. Epub 2013 Oct 7.
18. Popescu BF, Frischer JM, Webb SM, et al. Pathogenic implications of distinct patterns of iron and zinc in chronic MS lesions. *Acta Neuropathol*. 2017 Jul;134(1):45-64. doi: 10.1007/s00401-017-1696-8. Epub 2017 Mar 22.
19. Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, et al. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2019 Jan 1;142(1):133-45. doi: 10.1093/brain/awy296
20. Haacke EM, Makki M, Ge Y, et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Mar;29(3):537-44. doi: 10.1002/jmri.21676
21. Liu C, Li W, Tong KA, et al. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Jul;42(1):23-41. doi: 10.1002/jmri.24768. Epub 2014 Aug 1.
22. Eskreis-Winkler S, Deh K, Gupta A, et al. Multiple sclerosis lesion geometry in quantitative susceptibility mapping (QSM) and phase imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Jul;42(1):224-9. doi: 10.1002/jmri.24745. Epub 2014 Aug 30.
23. Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn Reson Med*. 2015 Jan;73(1):82-101. doi: 10.1002/mrm.25358. Epub 2014 Jul 17.
24. Filippi M, Rocca MA. Magnetic resonance imaging techniques to define and monitor tissue damage and repair in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(1):155-62. doi: 10.1007/s00415-007-1010-0
25. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1323-41. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001. Epub 2012 Jul 6.
26. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1175-89. doi: 10.1093/brain/awp070. Epub 2009 Mar 31.
27. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):183-93. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X
28. Weber CE, Wittayer M, Kraemer M, et al. Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103340. doi: 10.1016/j.msard.2021.103340. Epub 2021 Oct 18.
29. Hnilicova P, Strbak O, Kolisek M, et al. Current Methods of Magnetic Resonance for Noninvasive Assessment of Molecular Aspects of Pathoetiology in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 25;21(17):6117. doi: 10.3390/ijms21176117
30. Wisnieff C, Ramanan S, Olesik J, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) of white matter multiple sclerosis lesions: Interpreting positive susceptibility and the presence of iron. *Magn Reson Med*. 2015 Aug;74(2):564-70. doi: 10.1002/mrm.25420. Epub 2014 Aug 18.
31. Deh K, Ponath GD, Molvi Z, et al. Magnetic susceptibility increases as diamagnetic molecules breakdown: Myelin digestion during multiple sclerosis lesion formation contributes to increase on QSM. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Nov;48(5):1281-7. doi: 10.1002/jmri.25997. Epub 2018 Mar 8.
32. Rahmzadeh R, Galbusera R, Lu PJ, et al. A New Advanced MRI Biomarker for Remyelinated Lesions in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2022 Sep;92(3):486-502. doi: 10.1002/ana.26441. Epub 2022 Jul 13.
33. Orthmann-Murphy J, Call CL, Molina-Castro GC, et al. Remyelination alters the pattern of myelin in the cerebral cortex. *Elife*. 2020 May 27;9:e56621. doi: 10.7554/eLife.56621
34. Zhang Y, Gauthier SA, Gupta A, et al. Longitudinal change in magnetic susceptibility of new enhanced multiple sclerosis (MS) lesions measured on serial quantitative susceptibility mapping (QSM). *J Magn Reson Imaging*. 2016 Aug;44(2):426-32. doi: 10.1002/jmri.25144. Epub 2016 Jan 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.07.2023/24.10.2023/25.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Матросова М.С. <https://orcid.org/0000-0003-4604-7288>
Брюхов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1645-6526>
Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>
Бельская Г.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>
Кротенкова М.В. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

НОВЕМА® НАЙТ



(дифенгидрамин + напроксен) у пациентов с болевым синдромом и бессонницей: результаты многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования

Данилов А.Б.^{1,2}, Пилипович А.А.¹, Пястолова М.В.²

¹Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 107113, Москва, ул. 3-я Рыбинская, 18, стр. 19

Боль и нарушения сна — взаимосвязанные проблемы, существенно влияющие на качество жизни (КЖ) пациента и его ежедневное функционирование.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности использования комбинации дифенгидрамин + напроксен (НОВЕМА® НАЙТ) у пациентов с острым болевым синдромом или обострением хронического болевого синдрома и нарушениями сна.

Материал и методы. В исследование включено 4365 амбулаторных пациентов с жалобами на острую боль (скелетно-мышечная, посттравматическая, головная боль) и нарушениями сна, которые в течение 5 дней принимали напроксен 275 мг по 1 таблетке утром и дифенгидрамин 25 мг + напроксен 220 мг (НОВЕМА® НАЙТ) перед сном. До и после лечения изучались интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), нарушения сна; КЖ оценивалось после терапии по пятибалльной шкале.

Результаты. На фоне проводимой терапии отмечены снижение или полный регресс боли в 92% случаев (60 [50; 61] баллов по ВАШ до лечения против 10 [0; 20] после; $p < 0,0001$) и нормализация сна у большинства пациентов: более быстрое засыпание — у 81% ($\chi^2 = 9650,2$; $p < 0,0001$), увеличение общей продолжительности сна — у 75,5% ($\chi^2 = 7351,2$; $p < 0,0001$), уменьшение количества ночных пробуждений — у 84% пациентов ($\chi^2 = 10\,568$; $p < 0,0001$). По окончании курса лечения большинство пациентов оценивали свое КЖ на 4 балла из 5 возможных (4 [4; 5]): 41% пациентов — «высокое КЖ»; 48% — «выше среднего»; 11% — «среднее»; 0,09% — «ниже среднего». Низкого КЖ не было ни у одного пациента. Терапия переносилась хорошо, ни один пациент не прекратил лечение по причине нежелательных явлений (НЯ).

Заключение. Кратковременный (5 дней) курс лечения напроксеном 275 мг с дополнением комбинацией дифенгидрамин 25 мг + напроксен 220 мг (НОВЕМА® НАЙТ) перед сном эффективно уменьшает болевой синдром, сопровождающийся бессонницей. Данная терапия значительно улучшает КЖ пациентов и имеет низкий риск развития НЯ, что позволяет рекомендовать НОВЕМА® НАЙТ в качестве дополнительного анальгетического средства у пациентов с сопутствующими нарушениями сна.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине; боль в суставах; головная боль; хроническая боль; нарушения сна; напроксен; дифенгидрамин.

Контакты: Алексей Борисович Данилов; danilov@intermeda.ru

Для ссылки: Данилов АБ, Пилипович АА, Пястолова МВ. НОВЕМА® НАЙТ (дифенгидрамин+напроксен) у пациентов с болевым синдромом и бессонницей: результаты многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):56–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-56-63

NOVEMA® NIGHT (diphenhydramine + naproxen) in patients with pain and insomnia: results of a multicenter non-interventional observational study

Danilov A.B.^{1,2}, Pilipovich A.A.¹, Pyastolova M.V.²

¹Department of Nervous System Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Institute of Interdisciplinary Medicine, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²18, 3rd Rybinskaya St., Build. 19, Moscow 107113, Russia

Pain and sleep disorders are interrelated problems that significantly affect patients' quality of life (QoL) and daily functioning.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the use of the combination of diphenhydramine + naproxen (NOVEMA® NIGHT) in patients with acute pain syndrome or exacerbation of chronic pain syndrome and sleep disorders.

Material and methods. The study included 4365 outpatients with acute pain (musculoskeletal pain, post-traumatic pain, headache) and sleep disorders who took naproxen 275 mg, 1 tablet in the morning and diphenhydramine 25 mg + naproxen 220 mg (NOVEMA® NIGHT) for 5 days before bedtime. Pain intensity, using a visual analogue scale (VAS), and sleep disorders were assessed before and after treatment; QoL was assessed after treatment using a five-point scale.

Results. During treatment, a reduction or complete regression of pain was observed in 92% of cases (60 [50; 61] points on the VAS before treatment versus 10 [0; 20] after treatment; $p < 0.0001$) and normalisation of sleep in most patients: faster falling asleep — in 81% ($\chi^2 = 9650.2$; $p < 0.0001$), an increase in total sleep duration — in 75.5% ($\chi^2 = 7351.2$; $p < 0.0001$), a decrease in the number of nocturnal awakenings — in 84% of patients ($\chi^2 = 10,568$; $p < 0.0001$). At the end of treatment course, the majority of patients rated their quality of life as 4 out of 5 possible points (4 [4; 5]): 41% of patients — “high quality of life”; 48% — “above average”; 11% — “average”; 0.09% — “below average”. None of the patients had a low QoL. The therapy was well tolerated and no patient discontinued treatment due to adverse events (AEs).

Conclusion. Short-term treatment (5 days) with naproxen 275 mg and a combination of diphenhydramine 25 mg + naproxen 220 mg (NOVEMA® NIGHT) at bedtime effectively reduces the pain syndrome associated with insomnia. This therapy significantly improves patients' QoL and has a low risk of AEs, so that we can recommend NOVEMA® NIGHT as an additional analgesic for patients with concomitant sleep disorders.

Keywords: non-specific back pain; joint pain; headache; chronic pain; sleep disorders; naproxen; diphenhydramine.

Contact. Alexey Borisovich Danilov; danilov@intermeda.ru

For reference: Danilov AB, Pilipovich AA, Pyastolova MV. NOVEMA® NIGHT (diphenhydramine + naproxen) in patients with pain and insomnia: results of a multicenter non-interventional observational study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):56–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-56-63

Боль и нарушения сна являются взаимосвязанными проблемами, которые могут существенно влиять на качество жизни (КЖ) пациента и его ежедневное функционирование. До 90% пациентов с хронической болью (более 3 мес) страдают нарушениями сна [1], включающими трудности с засыпанием или поддержанием сна, ранние пробуждения и фрагментированный или не освежающий сон. Природа взаимодействия нарушений сна и болевого синдрома не так проста, как кажется на первый взгляд, и варьирует в различных популяциях пациентов с хронической болью [2]. Доказано, что нарушения сна способствуют усилению восприятия и выраженности болевого синдрома, могут вызвать гипералгезию (т. е. повышенную чувствительность к болевой стимуляции) и развитие или обострение спонтанных болевых симптомов (например, мышечных болей, головной боли) [3], отрицательно влияют на долгосрочный прогноз и ведут к хронизации боли [4, 5]. Таким образом, создается замкнутый патологический круг, когда боль нарушает сон, а недостаточный сон усугубляет боль.

Высокая распространенность нарушений сна у пациентов с хронической болью подчеркивает важность изучения связи между этими патологическими состояниями. В то же время клиницисты в основном сосредотачиваются на вмешательствах, которые облегчают боль, а оценка и лечение нарушений сна являются второстепенными или не рассматриваются [6].

В 2021 г. на российском фармацевтическом рынке появился комбинированный препарат НОВЕМА® НАЙТ содержащий в своем составе блокатор гистаминовых рецепторов дифенгидрамина гидрохлорид 25 мг, оказывающий седативное и снотворное действие за счет блокады H_1 -гистаминовых рецепторов мозга и угнетения центральных холинергических структур (на уровне М-холинергических рецепторов) [7], и напроксен натрия 220 мг — неселективный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Дифенгидрамин [7] хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает седативное и снотворное действие за счет ингибирования гистамин-N-метилтрансферазы и блокады H_1 - и H_3 -гистаминовых рецепторов мозга с угнетением центральных холинергических структур (на уровне М-холинергических рецепторов) и может ока-

зывать центральное и периферическое антиноцицептивное действие, предположительно за счет ингибирования высвобождения гистамина тучными клетками и опосредованного торможения выброса субстанции Р и блокады в зоне воспаления гистаминовых рецепторов макрофагов и нейтрофилов [8]. Дифенгидрамин обладает доказанным эффектом при инсомниях, а также при терапии вестибулярной мигрени [8].

Напроксен является универсальным анальгетиком длительного действия с выраженными противовоспалительными свойствами. Показаниями к его назначению служат как острый болевой синдром (головная, зубная боль, боль в спине и шее, менструальная, постоперационная, посттравматическая и т. д.), так и хронические боли, связанные с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе ревматической природы, где препарат применяется в качестве симптоматического средства комплексной терапии. Препарат широко и давно используется во всем мире [9, 10]. Его терапевтическая эффективность и хороший профиль безопасности продемонстрированы в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) при болевом синдроме различной этиологии [11, 12]. В ряде работ показано, что у пациентов с острой травмой мягких тканей эффективность небольших доз напроксена сопоставима с таковой опиоидного анальгетика оксикодона [13], а монотерапия препаратом по эффективности не уступает комбинациям напроксена с оксикодонам или с миорелаксантом циклобензапирином [14]. Кроме того, препарат обладает антитромботической активностью, за счет чего имеет крайне низкий риск сердечно-сосудистых осложнений — одного из наиболее частых и тяжелых побочных эффектов НПВП — и обладает лучшим профилем безопасности в плане острых коронарных и церебральных осложнений (по результатам метаанализа 31 РКИ НПВП с участием 120 тыс. больных) [11, 15].

Комбинация дифенгидрамин + напроксен применяется в условиях безрецептурного отпуска и одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA). Дополнительные преимущества в улучшении сна и уменьшении боли и оптимальные дозировки данной комбинации по сравнению с отдельными компонентами продемонстрированы в ряде

исследований [16, 17]. В октябре 2022 г., перед выходом бренда НОВЕМА® НАЙТ на российский рынок, был собран Совет экспертов в области изучения вопросов боли, согласно рекомендациям которого [8], препарат НОВЕМА® НАЙТ может использоваться в качестве симптоматической терапии у пациентов с болью и ассоциированными нарушениями сна; «при лечении хронического болевого синдрома препарат может рассматриваться как дополнительное средство ситуационного приема в рамках комплексной терапии в случае наличия эпизодов нарушений сна»; рекомендованная схема терапии при легкой или умеренной боли, сочетающейся с нарушениями сна: «утром — НОВЕМА® (напроксен 275 мг), на ночь — НОВЕМА® НАЙТ (напроксен 220 мг + дифенгидрамин 25 мг) в разовой дозе 1 таблетка или в максимальной суточной дозе 2 таблетки (в течение 3 суток)». Также Совет экспертов сделал заключение о целесообразности дальнейших исследований эффективности и безопасности применения НОВЕМА® НАЙТ для купирования легких и умеренных приступов мигрени, головной боли напряжения и болевых синдромов различной локализации, сопровождающихся нарушениями сна.

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности использования препарата НОВЕМА® НАЙТ у пациентов с острым или обострением хронического болевого синдрома и нарушениями сна.

Материал и методы. Исследование организовано Институтом междисциплинарной медицины под руководством профессора А.Б. Данилова, одобрено локальным этическим комитетом при Институте междисциплинарной медицины 20.02.2023 (Лицензия № 040112 от 10.06.2019) и проводилось с марта по июль 2023 г. Всего участвовало 104 исследовательских центра из разных регионов Российской Федерации, прием пациентов осуществляли неврологи и терапевты.

В исследование включены 4365 пациентов с острым или обострением хронического болевого синдрома различной этиологии, сопровождающимся нарушением сна. Преобладали неспецифическая боль в спине, боль в суставах, головная боль. Препарат НОВЕМА® НАЙТ назначался врачами в рамках рутинной практики на амбулаторном приеме.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) болевой синдром, включающий: головную боль, боль в спине и суставах, посттравматическую боль (повреждение мягких тканей);
- 2) нарушения сна;
- 3) возраст 18 лет и старше;
- 4) подписанное информированное согласие.

Критерии не включения в исследование:

- 1) повышенная чувствительность к напроксену и/или дифенгидрамину;
- 2) бронхиальная астма;
- 3) заболевания желудочно-кишечного тракта: эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) в фазе обострения;
- 4) другие хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Пациенты могли быть *исключены* из исследования по любой из следующих причин:

- 1) неявка на повторный визит после курса лечения;
- 2) развитие нежелательных явлений (НЯ);
- 3) непереносимость препарата НОВЕМА® НАЙТ;
- 4) добровольный отказ от участия (по желанию пациента);
- 5) по решению исследователя;
- 6) другие причины.

Оценка исходного состояния пациентов и эффекта терапевтического воздействия проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли (от 0 до 100: <5 — нет боли, от 5 до 44 — слабая, от 45 до 74 — умеренная, ≥75 — сильная боль) и опроснику нарушений сна, предложенному Я.И. Левиным [18] (изучались показатели времени засыпания, продолжительность сна и количество пробуждений в течение ночи). КЖ оценивалось пациентами после терапии по пятибалльной шкале: 1 — низкое, 2 — ниже среднего, 3 — среднее, 4 — лучше среднего, 5 — высокое.

Применялась следующая схема терапии: напроксен 275 мг 1 таблетка утром и дифенгидрамин + напроксен (торговое название НОВЕМА® НАЙТ) 25 мг + 220 мг перед сном. Среди таблетированных форм напроксена 275 мг препаратом выбора было лекарственное средство с торговым названием НОВЕМА®. Курс лечения — 5 дней. Пациенты проходили два визита: 1-й — визит исходного уровня; 2-й — визит на 5–7-й день после терапии. Проводилась стандартная оценка безопасности проводимой терапии: информация о развитии НЯ собиралась на фоне приема препарата и в течение 2 нед после отмены терапии; каждое НЯ было задокументировано со ссылкой на интенсивность, дату начала, продолжительность, частоту, лечение, результаты, изменения и дату окончания.

Для *статистического анализа* полученные в ходе исследования данные вносили в базу, сформированную на основе программного обеспечения EXCEL. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критерию t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или критерию Манна–Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05.

Результаты. В исследование включены данные 4365 пациентов (1880 мужчин и 2485 женщин в возрасте от 18 до 99 лет, средний возраст — 53,8 года), которые полностью завершили основные процедуры исследования. Демографические показатели выборки пациентов представлены в табл. 1. Мужчины оказались статистически значимо моложе женщин, но в абсолютных цифрах это не имело клинической значимости, поскольку разница среднего возраста составила всего 2,3 года.

Оценка показателей ВАШ. Сила боли по ВАШ у большинства пациентов на исходном уровне была умеренной — 60 [50; 61] (табл. 2), сильная боль встречалась редко (табл. 3). В процессе терапии ко второму визиту сила боли

Таблица 1. Характеристика выборки по демографическим показателям

Table 1. Characteristics of the sample according to demographic indicators

Пол	Число, пациентов, n (%)	M±SD	Возраст, годы			p*
			Me [25-й; 75-й перцентили]	min	max	
Мужчины	1880 (43)	51,5±10,9	51 [43; 60]	19	93	<0,0001
Женщины	2485 (57)	53,8±12	54 [44; 63]	18	99	
Вся выборка	4365 (100)	52,8±11,6	53 [44; 62]	18	99	—

Примечание. M — среднее; SD — стандартное (среднеквадратичное) отклонение; Me — медиана.

* — сравнение мужчин и женщин по возрасту (критерий Манна–Уитни).

Таблица 2. Описательная статистика параметра «Сила боли по ВАШ»

Table 2. Descriptive statistics of the parameter “Pain intensity according to VAS”

Визит	Число пациентов	M±SD	Сила боли по ВАШ			Парный t-критерий Стьюдента*
			Me [25-й; 75-й перцентили]	min	max	
1	4365	56,76±10,01	60 [50; 61]	0	90	t=191,05; df=4137; p<0,0001
2	4138	12,52±13,75	10 [0; 20]	0	80	

Примечание. * — сравнение пациентов по средним значениям во время 1-го и 2-го визитов.

статистически значимо снижалась — 10 [0; 20] (p<0,0001). Улучшение наблюдалось у 92,2% пациентов (n=3815), отсутствие изменений — у 7,61% (n=315) и ухудшение — у 0,19% (n=8). Необходимо заметить, что положительные изменения отмечались у пациентов как с легкой, так и с умеренной и даже интенсивной болью (рис. 1): так,

Таблица 3. Динамика изменения параметра «Сила боли по ВАШ» (по сгруппированным значениям) между 1-м и 2-м визитами

Table 3. Dynamics of the parameter “Pain intensity according to VAS” (according to grouped values) between the 1st and 2nd visits

Значение показателя, (баллы ВАШ)	Число пациентов		χ^2 (p)**
	визит 1	визит 2	
Сильная (≥75)	56	3	26 581 (<0,0001)
Умеренная (45–75)	3627	173	
Слабая (5–45)	455	2450	
Нет боли (<5)	0	1512	
Всего*	4138		

Примечание. * — здесь и далее для расчетов парных статистических критериев используются только данные пациентов, имеющих корректные значения параметра во время обоих визитов; ** — сравнение пациентов во время 1-го и 2-го визитов.

у пациентов с сильной болью (n=56) терапия оказала значимый эффект, и ко второму визиту в группе интенсивной боли осталось всего пять человек (см. табл. 3).

Оценка показателей сна. Время засыпания при исходном визите большинство пациентов оценили как «среднее» — 41% или «долгое» — 37% (табл. 4). К второму визиту на фоне терапии время засыпания статистически значимо снижалось (p<0,0001; см. табл. 4): у 81% пациентов наблюдалось улучшение показателя, у 17% время засыпания не изменилось и у 2% пациентов наблюдалось ухудшение. На рис. 2 показано, что на фоне терапии время засыпания укорачивалось у пациентов как с легкими, так и с тяжелыми отклонениями, даже если изначально показатель был сильно изменен: из 342 пациентов с очень долгим временем засыпания только у двоих не отмечалось положительной динамики.

Продолжительность сна большинством пациентов при 1-м визите оценивалась как умеренная (48%) или короткая (34%) и статистически значимо увеличилась на фоне терапии к 2-му визиту (p<0,0001; см. табл. 4).

Улучшение данного показателя ко второму визиту наблюдалось у 75,5% пациентов, у 22,4% продолжительность сна не изменилась и у 2,1% наблюдалось ухудшение. Улучшение наблюдалось у пациентов как с легкими, так и с выраженными изменениями (рис. 3).

Количество ночных пробуждений на исходном уровне большинством пациентов оценивалось как «частое» или «когда как» (см. табл. 4). Оно статистически значимо снижалось на фоне терапии (p<0,0001): улучшение показателя ко второму визиту наблюдалось у 84% пациентов, у 14% ко-

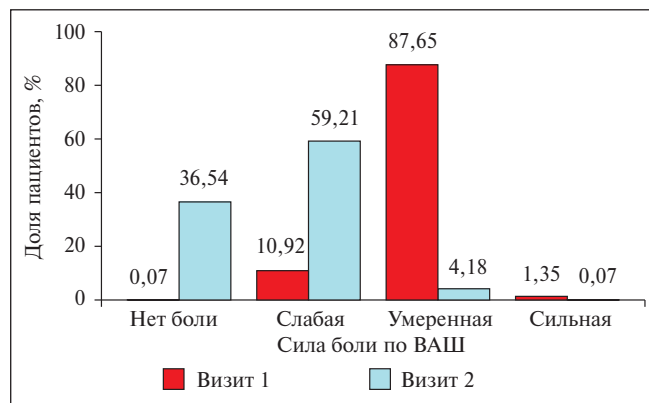


Рис. 1. Динамика параметра «Сила боли по ВАШ» на фоне терапии
Fig. 1. Dynamics of the parameter “Pain intensity according to VAS” during therapy

личество ночных пробуждений не изменилось, и у 2% наблюдалось ухудшение показателя. При этом улучшение наблюдалось у пациентов как с легкими, так и с выраженными изменениями (рис. 4).

Оценка КЖ. Большинство пациентов после проведенной терапии оценивали свое КЖ на 4 балла из 5 возможных (4 [4; 5]), получилось следующее распределение: «высокое КЖ» – 1786 человек, «лучше среднего» – 2112, «среднее» – 463 и «ниже среднего» – 4. Низкого КЖ не было ни у одного обследуемого (рис. 5).

Оценка безопасности терапии. Оценка проводилась на фоне приема препарата и в течение 2 нед после отмены терапии. Частых НЯ (>1% случаев) зарегистрировано не было, среди нечастых (0,1–1% случаев) отмечались сонливость, тошнота, диспепсия, головокружение и головная боль, редкие НЯ (<0,1% случаев) представлены в табл. 5. Все выявленные НЯ и их частота согласуются с инструкцией по медицинскому применению препарата НОВЕМА® НАЙТ, где также в качестве наиболее частых отмечены НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной систе-

мы. Необходимо отметить, что кардиоваскулярные НЯ в нашем исследовании включали только повышение артериального давления (АД) и встречались редко (0,092%). Таким образом, препарат хорошо переносился нашими пациентами, и по причине НЯ ни один человек из исследования не выбыл.

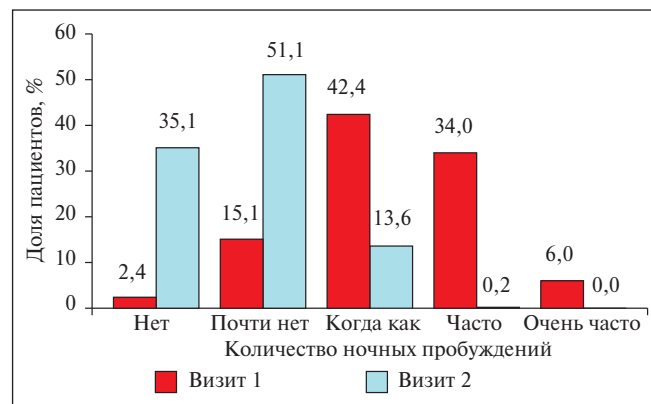


Рис. 4. Динамика параметра «Количество ночных пробуждений» на фоне терапии

Fig. 4. Dynamics of the parameter “Number of nocturnal awakenings” during therapy

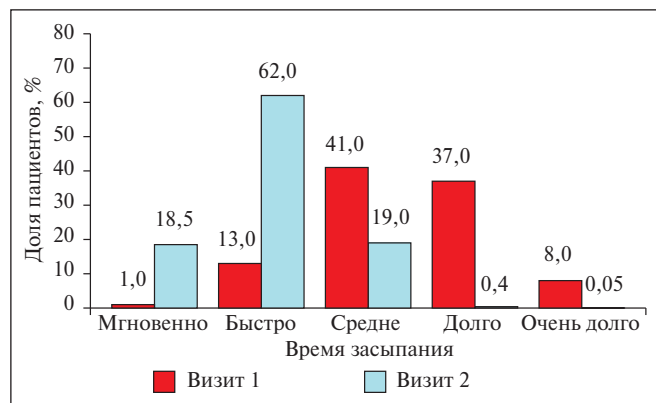


Рис. 2. Динамика параметра «Время засыпания» на фоне терапии
Fig. 2. Dynamics of the parameter “Time to fall asleep” during treatment

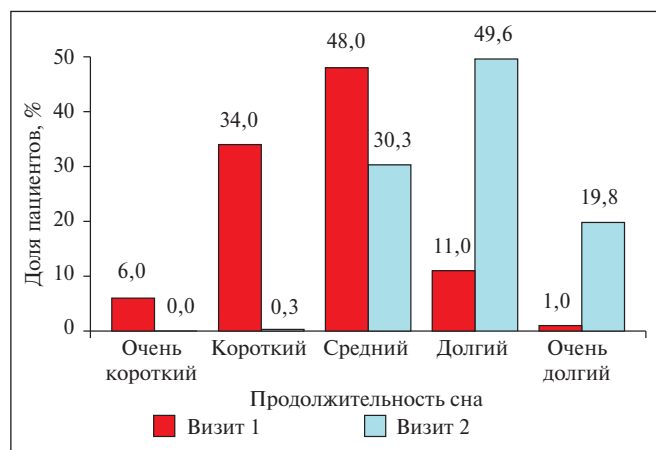


Рис. 3. Динамика параметра «Продолжительность сна» на фоне терапии
Fig. 3. Dynamics of the parameter “Sleep duration” during therapy

Таблица 4. Динамика показателей сна (по сгруппированным значениям) на фоне терапии
Table 4. Dynamics of the sleep indicators (according to grouped values) during therapy

Значение показателя (баллы)	Число пациентов		χ^2 (p)*	Парный t-критерий Стьюдента**
	визит 1	визит 2		
Время засыпания:				
очень долго (1)	342	2	9650,2 ($<0,0001$)	t=-89,976, df=4367, p<0,0001
долго (2)	1601	18		
средне (3)	1791	844		
быстро (4)	565	2691		
мгновенно (5)	63	810		
всего	4365			
Продолжительность сна:				
очень короткий (1)	242	0	7351,2 ($<0,0001$)	t=-80,13, df=4367, p<0,0001
короткий (2)	1485	15		
средний (3)	2104	1322		
долгий (4)	474	2163		
очень долгий (5)	60	865		
всего	4365			
Количество ночных пробуждений:				
очень часто (1)	264	0	10 568 ($<0,0001$)	t=-94,545, df=4367, p<0,0001
часто (2)	1485	9		
когда как (3)	1851	589		
почти нет (4)	660	2232		
нет (5)	105	1535		
всего	4365			

Примечание. * – сравнение пациентов по отношению к группам параметра во время 1-го и 2-го визитов; ** – сравнение пациентов по средним значениям баллов во время 1-го и 2-го визитов.

Обсуждение. Проведенная наблюдательная программа — первое в своем роде пострегистрационное исследование, в котором оценена эффективность и безопасность применения препарата НОВЕМА® НАЙТ на большой выборке пациентов ($n=4365$) с острой болью или обострением хронической боли и нарушением сна. Большинство участников (87,75%; см. рис. 1) оценивали свой уровень боли во время исходного визита как умеренный — от 45 до 75 баллов по ВАШ (см. табл. 3). Применение препарата НОВЕМА® НАЙТ позволило добиться двух преимуществ: снижения или полного исчезновения боли в 92% случаев и нормализации сна. Характеристики сна улучшились у большинства пациентов: более быстрое засыпание отметили 81% (см. рис. 2), увеличение общей продолжительности сна — 75,5% (см. рис. 3), уменьшение количества ночных пробуждений — 84% (см. рис. 4). При этом улучшение наблюдалось даже у пациентов с выраженными изменениями сна (см. табл. 4). В целом на фоне приема препарата положительная динамика наблюдалась по всем показателям примерно у 80% участников, что приводило к улучшению общего самочувствия, и по окончании курса лечения препаратом НОВЕМА® НАЙТ 89% пациентов дали оценку КЖ «лучше

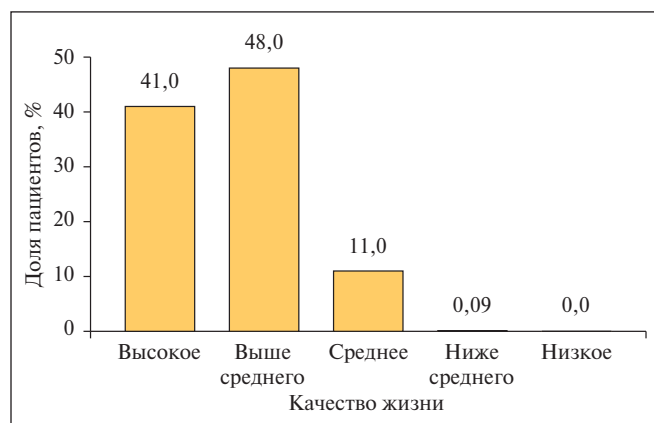


Рис. 5. Распределение пациентов по параметру «КЖ» после терапии
Fig. 5. Distribution of patients according to the parameter "Quality of life" after therapy

среднего» и «высокое» (см. рис. 5). Важным показателем в нашем исследовании является скорость купирования болевого синдрома за 5 дней, поскольку длительность острой боли — фактор, способствующий ее хронизации [19]. Качественное купирование острых болевых синдромов при патологии костно-мышечной системы является обязательным условием профилактики хронизации боли [20, 21].

Также необходимо отметить, что переносимость препарата была очень хорошей, ни один наш пациент не выбыл из исследования по причине НЯ. Частота НЯ не превышала 1% случаев, наиболее частыми оказались сонливость и диспепсия, кардиоваскулярные НЯ включали только повышение АД и встречались редко (0,092%; см. табл. 5). Эти данные согласуются с общим мнением о хорошей переносимости напроксена: метаанализ 25 эпидемиологических исследований, оценивающих индивидуальный риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркта миокарда) при использовании различных НПВП, показал наименьший риск при использовании напроксена (отношение шансов 1,06; 95% доверительный интервал 0,94–1,2), затем следовали цефекоксид, ибупрофен, мелоксикам, рофекоксид, диклофенак, индометацин, этодоллак и эторикоксид [11]; метаанализ 280 РКИ [22], в которых НПВП сравнивались с плацебо или между собой, также показал наименьший суммарный риск кардиоваскулярных осложнений для напроксена. Соответственно, напроксен, в отличие от других НПВП, не увеличивает риск «больших» кардиоваскулярных катастроф. Кроме того, препарат обладает благоприятным профилем переносимости в отношении почек: как показал метаанализ 19 исследований, опасность поражения почек при использовании напроксена практически не повышается и суммарный риск сердечно-сосудистых и ренальных осложнений весьма низок [23]. Что касается второго компонента используемого нами препарата НОВЕМА® НАЙТ — дифенгидрамина, — НЯ, возникающие при его применении, минимальны даже у пожилых пациентов, о чем свидетельствуют результаты метаанализа пяти исследований [24].

Эффективность и безопасность комбинации напроксена и дифенгидрамина были продемонстрированы в более ранних работах [17, 18], и эти результаты совпадают с нашими данными о НОВЕМА® НАЙТ. Так, Е.Р. Баранцевич и соавт. [16] показали, что применение комбинации напроксен 440 мг + дифенгидрамин 50 мг характеризовалось более выраженным действием в отношении сна в сравнении только с напроксеном 550 мг и более высокой анальгетической эффективностью в сравнении с комбинацией парацетамол 1000 мг + дифенгидрамин 50 мг у пациентов с неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и нарушением сна ($n=235$). Авторы также отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие серьезных НЯ. S. Соорег и соавт. подтвердили эффективность данной комбинации в отношении пациентов с острой болью после удаления зуба и сопутствующей инсомнией [17].

Таблица 5. Частота НЯ, развившихся во время лечения и в течение 2 нед после окончания курса терапии
Table 5. Frequency of AEs that occurred during treatment and within 2 weeks after the end of treatment

НЯ	Число случаев, n (%)	НЯ	Число случаев, n (%)
Сонливость	25 (0,57)	Диарея	3 (0,069)
Тошнота	17 (0,38)	Сухость во рту	1 (0,023)
Диспепсия	11 (0,25)	Сыпь	1 (0,023)
Головокружение	7 (0,16)	Запор	1 (0,023)
Головная боль	5 (0,11)	Крапивница	1 (0,023)
Повышение АД	4 (0,092)	Снижение зрения	1 (0,023)

Заключение. Кратковременный курс терапии, включающей напроксен 275 мг 1 таблетка утром и НОВЕМА® НАЙТ 25 мг + 220 мг перед сном, эффективно уменьшает боль и бессонницу к 5-м суткам лечения у пациентов с острым или обострением хронического болевого синдрома при заболева-

ниях опорно-двигательного аппарата, а также головной боли, при этом характеризуется низким риском развития НЯ, что позволяет рекомендовать назначение препарата НОВЕМА® НАЙТ в качестве эффективного анальгетического средства пациентам с сопутствующими нарушением сна.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Полуэктов МГ, Головатюк АО. Нарушения сна при острой и хронической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):125-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-125-130 [Poluektov MG, Golovatyuk AO. Sleep disorders in acute and chronic pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):125-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-125-130 (In Russ.)].
2. Harrison L, Wilson S, Heron J, et al. Exploring the associations shared by mood, pain-related attention and pain outcomes related to sleep disturbance in a chronic pain sample. *Psychol Health*. 2016 May;31(5):565-77. doi: 10.1080/08870446.2015.1124106. Epub 2016 Jan 2.
3. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013 Dec;14(12):1539-52. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007
4. Selvanathan J, Tang NKY, Peng PWH, Chung F. Sleep and pain: relationship, mechanisms, and managing sleep disturbance in the chronic pain population. *Int Anesthesiol Clin*. 2022 Apr 1;60(2):27-34. doi: 10.1097/AIA.0000000000000346
5. Sun Y, Laksono I, Selvanathan J, et al. Prevalence of sleep disturbances in patients with chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021 Jun;57:101467. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101467. Epub 2021 Mar 11.
6. Cheatle MD, Foster S, Pinkett A, et al. Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain. *Anesthesiol Clin*. 2016 Jun;34(2):379-93. doi: 10.1016/j.anclin.2016.01.007
7. НОВЕМА НАЙТ — инструкция по применению. Доступно по ссылке: <https://novema.ru/instructions/instruction-novema-night/?ysclid=lnlxkc55ac719946860> [NOVEMA NIGHT — instructions for use. Available at: <https://novema.ru/instructions/instruction-novema-night/?ysclid=lnlxkc55ac719946860> (In Russ.)].
8. Азимова ЮЭ, Баранцевич ЕР, Давыдов ОС и др. Результаты консенсуса специалистов. Роль фиксированной комбинации напроксена и дифенгидрамина — препарата НОВЕМА НАЙТ в терапии пациентов с болевым синдромом, сопровождающимся нарушениями сна. *Российский журнал боли*. 2022;20(4):71-4. doi: 10.17116/pain2022004171
9. [Azimova JE, Barantsevich ER, Davydov OS, et al. Expert consensus results. The role of the fixed combination naproxen/diphenhydramine, NOVEMA NIGHT, in the treatment of patients with pain accompanied by sleep disorders. *Rossiiskii zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2022;20(4):71-4. doi: 10.17116/pain2022004171 (In Russ.)].
9. Левин ОС, Скоромец АА, Табеева ГР и др. Эффективность и безопасность напроксена в лечении неспецифической люмбагии: результаты открытого многоцентрового исследования (NEST). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):27-31. doi: 10.17116/jnevro201911905127 [Levin OS, Skoromets AA, Tabeeva GR, et al. The efficacy and safety of naproxen in the treatment of nonspecific lumbalgia: the results of an open multi-center study (NEST). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):27-31. doi: 10.17116/jnevro201911905127 (In Russ.)]
10. Каратеев АЕ. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений. *Современная ревматология*. 2016;10(2):70-7. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-70-77 [Karateev AE. Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):70-7. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-70-77 (In Russ.)].
11. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):559-70. doi: 10.1002/pds.3437
12. Каратеев АЕ. Пациент с остеоартритом вне «поля зрения» врача: как контролировать боль в суставах в рамках концепции «ответственного самолечения»? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):52-61. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-52-61 [Karateev AE. A patient with osteoarthritis out of a doctor's field of vision: how should joint pain be controlled within the concept of responsible self-treatment? *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):52-61. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-52-61 (In Russ.)].
13. Fathi M, Zare MA, Bahmani HR, Zehtabchi S. Comparison of oral oxycodone and naproxen in soft tissue injury pain control: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2015 Sep;33(9):1205-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.021. Epub 2015 May 29.
14. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043
15. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
16. Баранцевич ЕР, Каракулова ЮВ, Баранова НС, Моржухина МВ. Лечение нарушений сна, связанных с острым неспецифическим болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе спины: результаты проспективного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного в параллельных группах клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12):85-94. doi: 10.17116/jnevro202212212185 [Barantsevich ER, Karakulova YuV, Baranova NS, Morzhukhina MV. Treatment of sleep disturbances associated with chronic non-specific low back pain: results of prospective randomized multicenter open-label clinical trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(12):85-94. doi: 10.17116/jnevro202212212185 (In Russ.)].
17. Cooper S, Laurora I, Wang Y, et al. Efficacy and tolerability studies evaluating a sleep aid and analgesic combination of naproxen sodium and diphenhydramine in the dental impaction pain model in subjects with induced transient insomnia. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1149-58. doi: 10.1111/ijcp.12669
18. Анкета качества сна. Доступно по ссылке: [https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fag-eremeev.ru%2Fson%2520\(metod\).doc%3Fysclid%3Dlnlxkc2de0827244570&wdOrigin=BROWSELINK](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fag-eremeev.ru%2Fson%2520(metod).doc%3Fysclid%3Dlnlxkc2de0827244570&wdOrigin=BROWSELINK) [Sleep quality questionnaire. Available from: [https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fag-eremeev.ru%2Fson%2520\(metod\).doc%3Fysclid%3Dlnlxkc2de0827244570&wdOrigin=BROWSELINK](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fag-eremeev.ru%2Fson%2520(metod).doc%3Fysclid%3Dlnlxkc2de0827244570&wdOrigin=BROWSELINK) (In Russ.)].
19. Afolalu EF, Ramlee F, Tang NKY. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population:

A systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;39:82-97. doi: 10.1016/j.smrv.2017.08.001. Epub 2017 Aug 18.

20. Haack M, Simpson N, Sethna N, et al. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):205-16. doi: 10.1038/s41386-019-0439-z

21. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Неспецифическая боль в шее (цервикалгия). Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.*

2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12

[Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Non-specific neck pain (cervicalgia). Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(5):4-12. doi: 10.14412/2074-27112023-5-4-12 (In Russ.)].

22. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant

data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.

23. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.

24. Almond SM, Warren MJ, Shealy KM, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Over-the-Counter Medications Used in Older People for the Treatment of Primary insomnia. *Sr Care Pharm.* 2021 Feb 1;36(2):83-92. doi: 10.4140/TCP.n.2021.83

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.09.2023/01.12.2023/02.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Отисифарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by OTCpharm. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Данилов А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>

Пилипович А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7416-9050>

Пястолова М.В. <https://orcid.org/0009-0001-9155-4361>

Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями



Старчина Ю.А., Гришина Д.А., Соколов Е.А., Парфенов В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) — промежуточная стадия между нормальными когнитивными функциями (КФ) и деменцией. В общей популяции людей пожилого возраста они диагностируются у 10–15%, среди пациентов на амбулаторном приеме частота их выявления достигает 70%. В нашей стране имеется положительный опыт применения ингаляционного оксида азота с помощью аппарата, синтезирующего его из воздуха, при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Цель исследования — изучение применения ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с УКН, вызванными цереброваскулярными (ЦВЗ) и нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) головного мозга.

Материал и методы. Наблюдались 36 пациентов (8 мужчин и 28 женщин, средний возраст — $66 \pm 8,9$ года, от 50 до 76 лет) с УКН, развившимися на фоне ЦВЗ и НДЗ. Пациенты с УКН кроме терапии, направленной на профилактику инсульта, получали ежедневные ингаляции воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, на аппарате «Тианокс» в течение 30 мин. Пациенты проходили от 7 до 10 сеансов ингаляций (первый, пробный, — 20 мин, последующие — 30 мин). Исходно и через 3 мес после окончания лечения было проведено детальное нейропсихологическое тестирование.

Результаты. Отмечены хорошая переносимость терапии, отсутствие нежелательных явлений. Через 3 мес средний бал по Монреальской когнитивной шкале увеличился с $23,7 \pm 3,5$ до $25,6 \pm 3,9$ ($p < 0,001$), запоминание 12 слов — с $7,5 \pm 1,8$ до $8,7 \pm 2,1$ слова ($p < 0,05$), категориальные ассоциации — с $14,8 \pm 5,0$ до $16,9 \pm 4,6$ слова ($p < 0,05$), количество найденных слов в Мюнстербергском тесте — с $14,9 \pm 5,8$ до $18,1 \pm 5,8$ ($p < 0,001$). Наблюдалось улучшение эмоционального состояния пациентов, проявления депрессии уменьшились по Шкале депрессии Бека с $13,65 \pm 8,5$ до $11,4 \pm 6,7$ балла ($p < 0,05$), по Госпитальной шкале тревоги и депрессии — с $8,6 \pm 5,0$ до $7,3 \pm 4,1$ балла ($p < 0,05$), проявления тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии — с $7,0 \pm 5,0$ до $5,4 \pm 4,5$ балла ($p < 0,05$), индекс тяжести инсомнии — с $11,1 \pm 7,9$ до $7,8 \pm 6,3$ балла ($p < 0,05$).

Заключение. Отмечены хорошая переносимость и положительное влияние ингаляционного оксида азота на КФ и эмоциональное состояние пациентов с УКН на фоне ЦВЗ и НДЗ.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения; деменция; оксид азота; «Тианокс».

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Гришина ДА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):64–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70

The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment

Starchina Yu.A., Grishina D.A., Sokolov E.A., Parfenov V.A.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate stage between normal cognitive function (CF) and dementia. In the general population of elderly, it is diagnosed in 10–15% of cases; in patients attending outpatient appointments, the frequency of diagnosis is 70%. In our country, there is positive experience with the inhalation of nitric oxide, using a device that synthesizes it from the air, for pulmonary and cardiovascular diseases.

Objective: to investigate the use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with MCI due to cerebrovascular (CVD) and neurodegenerative diseases (NDD) of the brain.

Material and methods. We observed 36 patients (8 men, 28 women, mean age 66 ± 8.9 years, from 50 to 76 years) with MCI that developed on the background of CVD and NDD. In addition to stroke prevention therapy, the patients with MCI received daily inhalation of a nitric oxide-enriched air mixture via a Tianox device for 30 minutes. The patients had from 7 to 10 inhalation sessions (the first, experimental — 20 minutes, the following sessions — 30 minutes). Detailed neuropsychological tests were performed at baseline and 3 months after the end of treatment.

Results. The therapy was well tolerated and no adverse events occurred. After 3 months, the average score on the Montreal Cognitive Assessment increased from 23.7 ± 3.5 to 25.6 ± 3.9 points ($p < 0.001$), the ability to memorize 12 words — from 7.5 ± 1.8 to 8.7 ± 2.1 words ($p < 0.05$), categorical associations — from 14.8 ± 5.0 to 16.9 ± 4.6 words ($p < 0.05$), the number of words found in the Munsterberg test — from 14.9 ± 5.8 to 18.1 ± 5.8 ($p < 0.001$). The emotional state of the patients improved, the signs of depression decreased according to the Beck Depression Inventory from

13.65±8.5 to 11.4±6.7 points ($p<0.05$), on the Hospital Anxiety and Depression Scale — from 8.6±5.0 to 7.3±4.1 points ($p<0.05$); anxiety decreased on the Hospital Anxiety and Depression Scale — from 7.0±5.0 to 5.4±4.5 points ($p<0.05$), Insomnia Severity Index — from 11.1±7.9 to 7.8±6.3 points ($p<0.05$).

Conclusion. Good tolerability and a positive effect of inhaled nitric oxide on CF and emotional state of patients with MCI against the background of CVD and NDD were found.

Keywords: mild cognitive impairment; dementia; nitric oxide; "Tianox".

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Grishina DA, Sokolov EA, Parfenov VA. The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):64–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70

Деменция — синдром тяжелого полифункционального расстройства когнитивных функций (КФ), который нарушает память, мышление, поведение и независимость в повседневной жизни. Деменцией страдают около 50 млн человек; ожидается, что это число увеличится до 75 млн к 2030 г. и до 150 млн к 2050 г. [1]. Основными факторами риска развития когнитивных нарушений (КН) являются возраст, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), нейродегенеративные заболевания (НДЗ) и их сочетание [1, 2]. Хронические ЦВЗ часто сочетаются с НДЗ; у пациентов с сосудистыми КН почти в $2/3$ случаев отмечаются морфологические проявления НДЗ, а среди пациентов с НДЗ примерно в $1/3$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [3]. По данным метаанализа [4], церебральный атеросклероз, оцениваемый по выраженности комплекса интима—медиа сонных артерий и представляющий собой важнейший фактор риска развития и прогрессирования ЦВЗ, также ассоциируется с повышенным риском развития болезни Альцгеймера (БА). КН — основное и наиболее раннее проявление хронического ЦВЗ, которое в нашей стране часто определяется как хроническая ишемия головного мозга или дисциркуляторная энцефалопатия [5].

Клиническая манифестация КН развивается через десятки лет после начала патологического процесса в головном мозге, поэтому важно диагностировать более ранние, продромальные стадии КН. При умеренных КН (УКН) не отмечается социальной, бытовой или профессиональной дезадаптации, но возникают сложности с освоением новых умственных видов деятельности [6]. Распространенность УКН у лиц старше 60 лет варьирует в среднем от 12 до 18% и увеличивается с возрастом: от 10% в возрасте 70–79 лет до 25% в возрасте 80–89 лет [7–9]. Прогрессирование УКН до деменции происходит со скоростью 10–15% за год и 50–70% за 5 лет [10]. Более быстрое прогрессирование наблюдается у пациентов более старшего возраста, с низким уровнем образования, атрофией гиппокампа и более выраженным сосудистым поражением головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), соматической отягощенностью, семейным анамнезом деменции [10, 11].

В настоящее время деменция является неизлечимым состоянием и одной из основных причин инвалидизации пожилых людей [1], поэтому особое внимание следует уделять диагностике и лечению УКН, которые могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать [11, 12]. Показано, что часть (14–40%) пациентов с УКН не имеют существенного прогрессирования при дли-

тельном наблюдении и даже возвращаются к нормальным показателям КФ [12].

Ишемическое и реперфузионное поражение головного мозга возникает как при ишемическом инсульте (ИИ), так и при хронических ЦВЗ и сопровождается повышением образования свободных радикалов и снижением содержания оксида азота (NO) [13, 14]. Оксид азота — нейтральная гидрофобная сигнальная молекула, участвующая в широком спектре физиологических и патологических процессов. Скорость диффузии оксида азота ограничена быстрой реакцией поглощения оксигемоглобином. Следовательно, действие оксида азота реализуется локально внутри ткани из-за его ограниченного периода полураспада (1–10 с) и расстояния диффузии (50–1000 мкм) [15]. Он в основном вырабатывается ферментативным путем, который преобразует L-аргинин и кислород в оксид азота с помощью синтазы оксида азота (NOS). NOS содержит три разные изоформы, включающие кальций-зависимые эндотелиальные NOS (eNOS), нейрональные NOS (nNOS) и кальций-независимые индуцируемые NOS (iNOS), которые активируются при различных условиях и реализуют различные эффекты оксида азота [15, 16]. eNOS и nNOS постоянно присутствуют в цитоплазме клеток, а iNOS активируется при воздействии провоцирующих факторов (например, провоспалительных медиаторов) [16]. В физиологических условиях eNOS в основном активируется для выработки оксида азота в низких концентрациях (менее 10 нмоль/л) для поддержания основных функций [17, 18]. Напротив, nNOS и iNOS, активируемые многочисленными стимуляторами, вырабатывают высокие концентрации оксида азота, вызывающие повреждение тканей. На ранней стадии церебральной ишемии, вследствие транзиторной церебральной гипоперфузии, eNOS активизируется для выработки небольшого количества оксида азота, который опосредует расширение сосудов и защищает сосудистую сеть головного мозга [19]. При снижении притока крови и кислорода глутамат быстро накапливается и активирует кальциевый канал, вызывая активацию кальций-зависимых nNOS для выработки больших количеств оксида азота. Во время реперфузии экспрессия iNOS повышается, что приводит к чрезмерному накоплению оксида азота и длительной активности iNOS в головном мозге. Избыточный оксид азота, вырабатываемый nNOS и iNOS, является нейротоксичным, это способствует воспалению, гибели клеток и повреждению гематоэнцефалического барьера, что в конечном итоге приводит к ишемически-реперфузионному повреждению мозга [18]. По сравнению с эндогенным оксидом азота, экзогенный

оксид азота, продуцируемый различными донорами оксида азота или получаемый с помощью его ингаляции, улучшает состояние головного мозга при ишемически-реперфузионном поражении, защищая мозг от эндогенного нейротоксического оксида азота, что может иметь потенциал в качестве терапевтического подхода для лечения в будущем [20–22]. Применение оксида азота может оказать защитное действие за счет подавления процессов оксидативного стресса, эндотелиальной адгезии лейкоцитов, высвобождения цитокинов и процессов апоптоза [23, 24].

В качестве потенциальной терапии ЦВЗ, ИИ обсуждается применение оксида азота, способного обеспечить гемодинамическую стабильность, улучшить реперфузию и оказать нейропротективное действие [25]. Нейропротективное действие оксида азота показано в экспериментальной модели субарахноидального кровоизлияния, а также в экспериментальных моделях ИИ [26, 27].

Оксид азота может быть использован в клинической практике не только в виде накожного пластыря с глицерилтринитратом (ГТН), но и с применением ингаляционного метода [28]. Имеется положительный опыт использования ингаляций оксида азота при инфаркте миокарда [29]. Однако в многоцентровом рандомизированном исследовании не получено значимого преимущества применения ингаляционного оксида азота при инфаркте миокарда [30]. В экспериментальной модели ИИ показано, что ингаляционное применение оксида азота в начале стадии ишемии уменьшает объем инфаркта и улучшает функциональное состояние, вызывая расширение артериол и венул в области ишемической полутени [31].

Применение оксида азота при ЦВЗ имеет достаточные патогенетические обоснования [32]. Аппарат «Тианокс» (АИТ-НО-01, регистрационное удостоверение Росздравнадзора № 2020/10977), способный синтезировать оксид азота и обогащать им вдыхаемую воздушную смесь, изучается более 25 лет (с 1997 г.) у пациентов различного профиля (заболевания легких и сердца, диабетическая полиневропатия, спортивная медицина), при этом отмечаются положительный эффект и хорошая переносимость [33].

Цель исследования — изучение применения ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») при УКН, вызванных ЦВЗ или НДЗ головного мозга.

Материал и методы. Наблюдались 36 пациентов с УКН (8 мужчин, 28 женщин), средний возраст — $66 \pm 8,9$ года (от 50 до 76 лет). Большинство пациентов (27 человек, 75%) имели артериальную гипертензию (АГ), половина страдали ИБС (18 человек, 50%), мерцательная аритмия была у двух пациентов (5,6%), сахарный диабет — у 10 (27,8%), ИИ или транзиторную ишемическую атаку ранее перенесли шесть пациентов (16,7%).

Всем пациентам проводилась антигипертензивная, гиполипидемическая терапия, пациенты с инсультом в анамнезе получали антитромбоцитарную терапию или антикоагулянты (при кардиоэмболическом подтипе инсульта). Средний уровень образования был довольно высоким —

$14,4 \pm 1,9$ года (от 12 до 22 лет). Всем пациентам была проведена МРТ на аппарате Magnetom Skyra Siemens с напряженностью магнитного поля 3 Тл. У 86% пациентов был выявлен лейкоареоз (по классификации Fazekas: 1-й степени — у 50%, 2-й степени — у 22%, 3-й степени — у 14% пациентов). Атрофия гиппокампа (по классификации Medial Temporal Atrophy, используемой для визуальной оценки медиальной теменной области головного мозга для определения степени кортикальной атрофии гиппокампа: 1 балл — у 30%, 2 балла — у 14%, 3 балла — у 5,6% пациентов). У 11% пациентов были выявлены лакуны в глубинных областях мозга, у 8,3% — зоны кистозно-глиозной трансформации после перенесенного инсульта, у 5,6% — очаговые изменения по типу кривблор, у одного пациента (2,8%) — хроническая субдуральная гематома размером 6 мм.

Пациенты с УКН в составе комплексной терапии получали ежедневные ингаляции воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, в течение 30 мин на аппарате «Тианокс». Пациенты проходили от 7 до 10 сеансов ингаляций (первый, пробный, — 20 мин, последующие — 30 мин). Исходно и через 3 мес после окончания лечения было проведено детальное нейропсихологическое тестирование (Монреальская когнитивная шкала — МоСА-тест, Батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест запоминания 12 слов, тест символично-цифрового кодирования, тест повторения цифр, Мюнстербергский тест), оценка эмоционального состояния пациентов (Шкала депрессии Бека, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Шкала тревоги Спилберга) и оценка качества сна (индекс тяжести инсомнии). Через 1 мес после окончания терапии проводились тесты для оценки концентрации внимания (тест символично-цифрового кодирования, тест повторения цифр, Мюнстербергский тест — второй вариант).

Проведение исследования утверждено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета 07.04.2023.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.

Результаты. В период проведения отдельных сеансов и всего курса ингаляций воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, в течение 30 мин на аппарате «Тианокс» не зафиксировано ни одного нежелательного явления, многие пациенты после сеанса отмечали положительный эффект от проводимой терапии в виде «ощущения легкости в голове, расслабления, релаксации».

Таблица 1.

Table 1.

Показатели КФ пациентов с УКН исходно и через 1 мес после терапии оксидом азота, $M \pm \sigma$

CF parameters of patients with MCI at baseline and 1 month after nitric oxide therapy, $M \pm \sigma$

Тест	Исходно	Через 3 мес	p
Повторение цифр, прямой порядок	$6,4 \pm 1,3$	$6,56 \pm 1,2$	$>0,05$
Повторение цифр, обратный порядок	$4,3 \pm 1,4$	$4,7 \pm 1,3$	$<0,05$
Тест символично-цифрового кодирования, количество правильных ответов	$34,4 \pm 10,7$	$35,8 \pm 10,1$	$>0,05$
Мюнстербергский тест, количество найденных слов	$14,9 \pm 5,8$	$17,7 \pm 4,9$	$<0,05$

Через 1 мес после окончания ингаляционной терапии оксидом азота отмечалось улучшение всех показателей концентрации внимания, статистически значимое в тесте повторения цифр в обратном порядке и Мюнстербергском тесте (табл. 1).

Через 3 мес отмечено статистически значимое улучшение показателей нейропсихологических тестов как по скрининговым шкалам, так и по более чувствительным нейропсихологическим тестам (табл. 2). Отмечалось улучшение запоминания слов как при непосредственном самостоятельном запоминании (вероятнее всего, за счет улучшения концентрации внимания), так и при общем отсроченном вспоминании (подсказки при отсроченном вспоминании были более эффективны). Также отмечено улучшение вербальной активности, особенно выраженное в тесте категориальных ассоциаций, и улучшение концентрации внимания в тесте символьно-цифрового кодирования и Мюнстербергском тесте поиска слов.

Через 3 мес было отмечено улучшение эмоционального состояния пациентов в виде снижения показателя депрессии по Шкале депрессии Бека и Госпитальной шкале тревоги и депрессии, а также ситуационной тревожности по Шкале Спилбергера и улучшение качества сна по шкале Индекс тяжести инсомнии (табл. 3).

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали хорошую переносимость и положительный эффект ингаляционной терапии оксидом азота. Через 3 мес после курса лечения отмечено улучшение КФ по большинству анализируемых тестов, а также улучшение эмоционального состояния (уменьшение проявлений тревожности и депрессии) и показателей качества сна. В настоящее время это первое исследование, в котором изучалось влияние ингаляционного применения оксида азота на КФ и эмоциональное состояние у пациентов с УКН различного генеза (сосудистого, нейродегенеративного). Ранее изучалось применение оксида азота в форме пластыря с ГТН или ингаляционным методом в основном при острых состояниях (острый период ИИ, инфаркта миокарда, модель субарахноидального кровоизлияния) [29–37].

Применение ГТН в качестве донора оксида азота, как предполагается, может обеспечить стабильность гемодинамики, потенциальную реперфузию, а также оказать нейропротекторные эффекты [25]. Трансдер-

мальный пластырь с ГТН применялся в остром и подостром периоде ИИ в трех исследованиях II фазы: ENOS (Efficacy of NO inStroke), RIGHT (Rapid Intervention with GTN in Hypertensive stroke Trial) и RIGHT-2 (Rapid Intervention with GTN in Hypertensive stroke Trial-2) [34–37]. Во всех этих исследованиях ГТН снижал артериальное давление (АД; периферическое и центральное), 24-часовое АД, пиковое систолическое АД (САД), пульсовое давление и индекс пульсового давления, увеличивал частоту сердечных сокращений, улучшал реактивность со-

Таблица 2.

Показатели КФ пациентов с УКН исходно и через 3 мес после терапии оксидом азота, $M \pm \sigma$

Table 2.

CF parameters of patients with MCI at baseline and 3 months after nitric oxide therapy, $M \pm \sigma$

Тест	Исходно	Через 3 мес	p
МоСА-тест	23,7 $\pm$ 3,5	25,6 $\pm$ 3,9	<0,001
Шкала оценки лобной дисфункции	15,9 $\pm$ 1,6	16,8 $\pm$ 1,4	<0,05
Запоминание 12 слов, непосредственное самостоятельное воспроизведение	7,5 $\pm$ 1,8	8,7 $\pm$ 2,1	<0,05
Запоминание 12 слов, общее непосредственное воспроизведение (самостоятельное и с подсказкой)	11,4 $\pm$ 1,0	11,4 $\pm$ 1,4	>0,05
Запоминание 12 слов, отсроченное самостоятельное воспроизведение	6,8 $\pm$ 2,6	7,3 $\pm$ 2,5	>0,05
Запоминание 12 слов, общее отсроченное воспроизведение (самостоятельное и с подсказкой)	10,6 $\pm$ 1,7	11,3 $\pm$ 1,	<0,001
Литеральные ассоциации, тест вербальных ассоциаций	10,9 $\pm$ 4,6	12,1 $\pm$ 4,6	>0,05
Категориальные ассоциации, тест вербальных ассоциаций	14,8 $\pm$ 5,0	16,9 $\pm$ 4,6	<0,05
Повторение цифр, прямой порядок	6,4 $\pm$ 1,3	6,7 $\pm$ 1,3	>0,05
Повторение цифр, обратный порядок	4,3 $\pm$ 1,4	4,47 $\pm$ 1,4	>0,05
Тест символьно-цифрового кодирования, количество правильных ответов	34,4 $\pm$ 10,7	38,3 $\pm$ 12,6	<0,05
Мюнстербергский тест, количество найденных слов	14,9 $\pm$ 5,8	18,1 $\pm$ 5,8	<0,001

Таблица 3.

Показатели эмоционального состояния и качества сна у пациентов с УКН исходно и через 3 мес после терапии оксидом азота, $M \pm \sigma$

Table 3.

Indicators of emotional state and sleep quality in patients with MCI at baseline and 3 months after nitric oxide therapy, $M \pm \sigma$

Тест	Исходно	Через 3 мес	p
Шкала депрессии Бека	13,65 $\pm$ 8,5	11,4 $\pm$ 6,7	<0,05
Шкала тревожности Спилбергера, личностная тревога	47,4 $\pm$ 12,3	44,6 $\pm$ 9,8	>0,05
Шкала тревожности Спилбергера, ситуационная тревога	43,1 $\pm$ 13,1	36,6 $\pm$ 11,1	0,05
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, раздел депрессия	7,0 $\pm$ 5,0	5,4 $\pm$ 4,5	<0,05
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, раздел тревога	8,6 $\pm$ 5,0	7,3 $\pm$ 4,1	<0,05
Индекс тяжести инсомнии	11,1 $\pm$ 7,9	7,8 $\pm$ 6,3	<0,05

судов и не изменял скорость мозгового кровотока, не повышал внутричерепное давление [38–41].

В исследовании ENOS 4011 пациентов с повышением САД до 140–220 мм рт. ст. в остром периоде ИИ (48 ч) были рандомизированы на две группы, из которых в первой использовали накожный пластырь с 5 мг ГТН, а во второй его не применяли [35]. Через 90 дней не было отмечено значимого преимущества в группе лечения по Модифицированной шкале Рэнкина и другим показателям, однако в подгруппе пациентов, в которой лечение начиналось в первые 6 ч с момента инсульта, отмечены улучшение функционального состояния и снижение частоты смертельных исходов [37]. В группе лечения не зарегистрированы существенные нежелательные явления, что указывает на безопасность применения оксида азота в остром периоде ИИ [35, 37].

Также изучалась эффективность применения накожного пластыря (5 мг ГТН) на догоспитальном периоде у 41 пациента [34]. Отмечена безопасность применения оксида азота в остром периоде инсульта, однако не получено значимого улучшения функционального состояния в группе пациентов, применявших накожный пластырь с ГТН. В последующее исследование было рандомизировано 1149 пациентов в остром периоде (первые 4 ч) ИИ, которые применяли накожный пластырь с 5 мг ГТН или с плацебо [36]. Результаты этого исследования также не показали значимого улучшения восстановления в группе пациентов, применявших пластырь с ГТН.

В настоящее время не доказана эффективность лекарственных средств в замедлении прогрессирования КН и снижении риска развития деменции; эффективные при деменции лекарственные средства не дают существенного эффекта при УКН [42, 43], поэтому актуален поиск новых методов и средств для предупреждения прогрессирования КН.

Важное направление в профилактике развития деменции представляют ранняя диагностика УКН, нелекарственные мероприятия (регулярная умеренная физическая активность, отказ от курения, умственная активность, средиземноморская диета) и коррекция сосудистых факторов риска (антигипертензивная терапия, антитромботическая терапия, статины и другие средства в зависимости от показаний) [44, 45].

В наблюдаемой группе некоторые пациенты имели вероятную БА, учитывая данные их нейропсихологического обследования (амнестический тип УКН), признаки выраженной атрофии височных отделов головного мозга по данным МРТ. Другая часть пациентов имели преимущественно сосудистые УКН, учитывая данные нейропсихологического обследования (неамнестический тип УКН), признаки выраженной церебральной микроангиопатии. Значительная часть пациентов имели сочетание признаков атрофии головного мозга и церебральной микроангиопатии по данным МРТ, что согласуется с имеющимися данными о преобладании смешанных УКН, обусловленных как ЦВЗ, так и НДЗ [3]. В настоящее время для точной диагностики НДЗ используются биологические маркеры БА, позволяющие поставить диагноз на стадии УКН [46]. Для альцгеймеровского патологического процесса характерны снижение концентрации бета-амилоида и повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости, патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [46].

В нашей стране доступно только исследование цереброспинальной жидкости на наличие биологических маркеров БА, однако в наблюдаемой нами группе пациентов это исследование было выполнено лишь небольшой части из них, поэтому оно не включено в настоящий анализ.

Наблюдаемое после курса терапии улучшение КФ могло быть в определенной степени связано с несколько лучшим выполнением пациентами тестов при повторном исследовании, оптимальным контролем сосудистых факторов после курса стационарного лечения (подбор оптимальной антигипертензивной терапии, гиполипидемической и антитромботической терапии), однако эффект от контроля сосудистых факторов риска обычно не столь значителен и позволяет преимущественно замедлить прогрессирование УКН при более длительном периоде наблюдения.

Среди пациентов с УКН различного генеза может быть эффективен комплексный подход (регулярная физическая активность, диета, контроль сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг, стимуляция социальной активности) в отношении замедления когнитивного снижения. В исследовании FINGER комплексный подход приводил к значимому снижению риска развития КН в течение 2 лет наблюдения [47]. В другом исследовании комплексный подход, основанный на физической активности и правильном питании, положительно влиял на КФ пожилых людей в течение 4 лет наблюдения [48]. По данным одного из последних метаанализов, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, избегание или ограничение стрессовых ситуаций, поддержание нормальной массы тела, хороший сон расцениваются как важные нелекарственные методы профилактики БА [49].

Перспективным представляется поиск новых направлений профилактики деменции у пациентов с УКН [44]. Полученный положительный опыт использования ингаляционного оксида азота указывает на возможность его применения в клинической практике в комплексной терапии УКН.

Ограничениями данного исследования служат относительно небольшая группа пациентов, получивших терапию курсом ингаляций оксида азота, отсутствие группы сравнения. Однако исследование продолжается, увеличивается число пациентов, включенных как в группу лечения ингаляционным оксидом азота, так и в параллельную группу сравнения, которая не получает курсового лечения ингаляционным оксидом азота. Наблюдение пациентов планируется в течение 6 мес, чтобы определить устойчивость выявленного положительного эффекта в отношении улучшения КФ.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали положительный эффект ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») на КФ, эмоциональное состояние и сон у пациентов с УКН. Ведение пациентов с УКН основано на нелекарственных методах (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая и умственная активность, рациональное питание), оптимальной лекарственной терапии (при показаниях — антигипертензивные, гиполипидемические, антитромботические лекарственные средства). Короткие (в течение 7 дней) курсы ингаляционного оксида азота (1–2 раза в год) могут быть дополнением к этой основной терапии, направленной при УКН на профилактику деменции. Необходимы дальнейшие исследования эффекта ингаляционного оксида азота у пациентов с УКН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):321-87. Available from: <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>
2. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):718-26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016. Epub 2015 Jun 1.
3. Gong L, Liu XY, Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med.* 2015 May 15;8(5):7701-9.
4. Xie B, Shi X, Xing Y, Tang Y. Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2020 Apr;10(4):e01601. doi: 10.1002/brb3.1601. Epub 2020 Mar 11.
5. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического cerebrovasкулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
6. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
7. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology.* 2007 May 29;68(22):1909-16. doi: 10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d
8. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 Aug;18(8):674-83. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f
9. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology.* 2008;30(1):58-69. doi: 10.1159/000115751. Epub 2008 Feb 7.
10. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266
11. Iraniparast M, Shi Y, Wu Y, et al. Cognitive Reserve and Mild Cognitive Impairment: Predictors and Rates of Reversion to Intact Cognition vs Progression to Dementia. *Neurology.* 2022 Mar 15;98(11):e1114-e1123. doi: 10.1212/WNL.0000000000200051. Epub 2022 Feb 4.
12. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol.* 2008 Apr;63(4):494-506. doi: 10.1002/ana.21326
13. Jiang S, Dandu C, Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: A literature review. *Brain Circ.* 2020 Dec 29;6(4):248-53. doi: 10.4103/bc.bc_69_20
14. Wang Y, Hong F, Yang S. Roles of Nitric Oxide in Brain Ischemia and Reperfusion. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 11;23(8):4243. doi: 10.3390/ijms23084243
15. Zhou H, Wang J, Zhu P, et al. NR4A1 aggravates the cardiac microvascular ischemia reperfusion injury through suppressing FUNDC1-mediated mitophagy and promoting Mff-required mitochondrial fission by CK2α. *Basic Res Cardiol.* 2018 May 9;113(4):23. doi: 10.1007/s00395-018-0682-1. Retraction in: *Basic Res Cardiol.* 2023 Jun 15;118(1):24.
16. Yagita Y, Kitagawa K, Oyama N, et al. Functional deterioration of endothelial nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Oct;33(10):1532-9. doi: 10.1038/jcbfm.2013.112. Epub 2013 Jul 3.
17. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 2010 May;459(6):923-39. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2. Epub 2010 Mar 21.
18. Chen XM, Chen HS, Xu MJ, Shen JG. Targeting reactive nitrogen species: a promising therapeutic strategy for cerebral ischemia-reperfusion injury. *Acta Pharmacol Sin.* 2013 Jan;34(1):67-77. doi: 10.1038/aps.2012.82. Epub 2012 Jul 30.
19. Bolanos JP, Almeida A. Roles of nitric oxide in brain hypoxia-ischemia. *Biochim Biophys Acta.* 1999 May 5;1411(2-3):415-36. doi: 10.1016/s0005-2728(99)00030-4
20. Hao L, Wei X, Guo P, et al. Neuroprotective Effects of Inhibiting Fyn S-Nitrosylation on Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Damage to CA1 Hippocampal Neurons. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul 12;17(7):1100. doi: 10.3390/ijms17071100
21. Yu LM, Zhang TY, Yin XH, et al. Denitrosylation of nNOS induced by cerebral ischemia-reperfusion contributes to nitrosylation of CaMKII and its inhibition of autophosphorylation in hippocampal CA1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Sep;23(17):7674-83. doi: 10.26355/eurrev_201909_18891
22. Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles. *Circ Res.* 2012 Mar 2;110(5):727-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419. Epub 2011 Dec 29.
23. Phillips L, Toledo AH, Lopez-Nebolina F, et al. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg.* 2009 Jan-Feb;22(1):46-55. doi: 10.1080/08941930802709470
24. Wieronska JM, Cieslik P, Kalinowski L. Nitric Oxide-Dependent Pathways as Critical Factors in the Consequences and Recovery after Brain Ischemic Hypoxia. *Biomolecules.* 2021 Jul 26;11(8):1097. doi: 10.3390/biom11081097
25. Wang PG, Xian M, Tang X, et al. Nitric oxide donors: chemical activities and biological applications. *Chem Rev.* 2002 Apr;102(4):1091-134. doi: 10.1021/cr000040l
26. Sheng H, Reynolds JD, Auten RL, et al. Pharmacologically augmented S-nitrosylated hemoglobin improves recovery from murine subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2011 Feb;42(2):471-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.600569. Epub 2010 Dec 30.
27. Chen ZQ, Mou RT, Feng DX, et al. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res.* 2017 Oct 17;7(3):194-203. doi: 10.4103/2045-9912.215750
28. Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 15;75(2):339-48. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014. Epub 2007 May 4.
29. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 18;44(4):793-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.047
30. Janssens SP, Bogaert J, Zalewski J, et al; NOMIC investigators. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMIC): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2018 Aug 1;39(29):2717-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy232
31. Terpolilli NA, Moskowitz MA, Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jul;32(7):1332-46. doi: 10.1038/jcbfm.2012.12. Epub 2012 Feb 15.
32. Фатеева ВВ, Воробьева ОВ. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при cerebrovasкулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):131-5. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135 [Fateeva VV, Vorob'eva OV. Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):131-5. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135 (In Russ.)].

33. Баутин АЕ, Селемир ВД, Шафикова АИ и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. *Трансляционная медицина*. 2021;8(1):38–50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50 [Bautin AE, Selemir VD, Shafikova AI, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2021;8(1):38–50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50 (In Russ.)].
34. Ankolekar S, Fuller M, Cross I, et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3120–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001301. Epub 2013 Sep 3.
35. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):617–28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61121-1. Epub 2014 Oct 21. Erratum in: *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):606.
36. RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):1009–20. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30194-1. Epub 2019 Feb 6.
37. Woodhouse L, Scutt P, Krishnan K, et al; ENOS Investigators. Effect of Hyperacute Administration (Within 6 Hours) of Transdermal Glyceryl Trinitrate, a Nitric Oxide Donor, on Outcome After Stroke: Subgroup Analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) Trial. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3194–201. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009647. Epub 2015 Oct 13.
38. Bath PM, Pathansali R, Iddenden R, Bath FJ. The effect of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on blood pressure and platelet function in acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):265–72. doi: 10.1159/000047649
39. Rashid P, Weaver C, Leonardi-Bee J, et al. The effects of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on blood pressure, cerebral and cardiac hemodynamics, and plasma nitric oxide levels in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003 May-Jun;12(3):143–51. doi: 10.1016/S1052-3057(03)00037-5
40. Willmot M, Ghadami A, Whysall B, et al. Transdermal glyceryl trinitrate lowers blood pressure and maintains cerebral blood flow in recent stroke. *Hypertension*. 2006 Jun;47(6):1209–15. doi: 10.1161/01.HYP.0000223024.02939.1e. Epub 2006 May 8.
41. Geeganage CM, Bath AJ, Bath PM. The effect of transdermal glyceryl trinitrate on 24 h ambulatory blood pressure in acute/subacute stroke. *Int J Stroke*. 2011 Aug;6(4):290–4. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00566.x. Epub 2011 Jan 11.
42. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 18;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3
43. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2(2):CD013306. doi: 10.1002/14651858.CD013306.pub2
44. Hafdi M, Hoevenaer-Blom MP, Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 8;11(11):CD013572. doi: 10.1002/14651858.CD013572.pub2
45. Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Jun 1;28(3):750–80. doi: 10.1212/CON.0000000000001124
46. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
47. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255–63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
48. Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, et al. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *Am J Clin Nutr*. 2021 Jun 1;113(6):1428–39. doi: 10.1093/ajcn/nqab018
49. Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov;91(11):1201–9. doi: 10.1136/jnnp-2019-321913. Epub 2020 Jul 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.08.2023/25.11.2023/27.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>
Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>
Соколов Е.А. <https://orcid.org/0009-0004-6495-4249>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности



Застенская Е.Н., Антоненко Л.М.

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

Хроническое головокружение в большинстве случаев представлено персистирующим постурально-перцептивным головокружением (ПППГ), которое часто сочетается с другими заболеваниями вестибулярной системы, а также с тревожными расстройствами. В реальной клинической практике диагностика ПППГ и коморбидных расстройств остается на низком уровне, эффективные методы лечения назначаются редко, поэтому актуальна разработка современных методов ведения пациентов с ПППГ и коморбидными заболеваниями.

Цель исследования — анализ типичной практики ведения и оценка эффективности комплексной терапии пациентов с ПППГ и коморбидными расстройствами.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов (средний возраст — $42,5 \pm 13,8$ года) с диагнозом ПППГ, установленным согласно диагностическим критериям Общества Барани, и коморбидными расстройствами. Все пациенты были осмотрены дважды: исходно и после курса лечения, который в среднем составил 1 мес. Курс лечения включал антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина / ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), противотревожные средства, вестибулярную гимнастику, образовательную программу, когнитивно-поведенческую терапию. Для лечения вестибулярного головокружения у 28 пациентов в качестве лекарственной терапии использовался Арлеверт (комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг). Для оценки вестибулярных нарушений проводились клиническое отоневрологическое обследование, видеонистагмография. Выраженность головокружения оценивали с помощью отоневрологического опросника и Шкалы оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory, DHI), для оценки тревожно-депрессивных расстройств использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), Шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI), Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI).

Результаты. Ранее ПППГ не было диагностировано ни у одного из 60 пациентов, которые наблюдались с ошибочными диагнозами цереброваскулярного заболевания и/или патологии шейного отдела позвоночника и получали неэффективное лечение. Тревожно-депрессивные расстройства выявлены у 32 (53,33%) пациентов, мигрень — у 20 (33,33%), ранее перенесенные периферические вестибулярные расстройства — у 8 (13,33%) пациентов. После месячного курса лечения у пациентов с ПППГ и коморбидными заболеваниями выраженность головокружения по DHI снизилась с $45,59 \pm 15,47$ до $29,9 \pm 12,56$ балла ($p < 0,001$), выраженность тревоги снизилась по BAI с $27,50 \pm 6,38$ до $15,66 \pm 4,07$ балла ($p < 0,001$), выраженность депрессии по BDI снизилась с $11,91 \pm 6,24$ до $7,06 \pm 4,12$ балла ($p < 0,001$), выраженность тревоги по HADS уменьшилась с $13,47 \pm 4,16$ до $8,60 \pm 2,86$ балла ($p < 0,001$), выраженность депрессии по HADS снизилась с $6,34 \pm 3,72$ до $4,31 \pm 2,82$ балла ($p < 0,001$), ситуационная тревога по STAI уменьшилась с $50,69 \pm 7,13$ до $41,26 \pm 6,24$ балла ($p < 0,001$), личностная тревога по STAI снизилась с $54,66 \pm 8,21$ до $43,78 \pm 6,75$ балла ($p < 0,001$).

Заключение. Выявлены низкий уровень диагностики ПППГ, высокая частота тревожных расстройств, мигрени, периферических вестибулярных расстройств в анамнезе при ПППГ. Показана высокая эффективность комплексного подхода в лечении пациентов с ПППГ с учетом коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: персистирующее постуральное перцептивное головокружение; хроническое головокружение; коморбидные расстройства; тревожные расстройства; мигрень; периферические вестибулярные расстройства; терапия.

Контакты: Екатерина Николаевна Застенская; zastik26@mail.ru

Для ссылки: Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):71–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77

Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity

Zastenskaia E.N., Antonenko L.M.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

In most cases, chronic dizziness is persistent postural perceptual dizziness (PPPD), which is often combined with other diseases of the vestibular system and anxiety disorders. In real-life clinical practice, PPPD and comorbid disorders are rarely diagnosed and effective treatments are rarely prescribed, so the development of modern methods for managing patients with PPPD with comorbid diseases is important.

Objective: to analyze the typical management practices and evaluate the effectiveness of complex therapy in patients with PPPD and comorbid disorders.

Material and methods. We examined 60 patients (mean age — 42.5 ± 13.8 years) with diagnosis of PPPD (according to the diagnostic criteria of the Barany Society) and comorbid diseases. All patients were examined twice: at the beginning and after completion of treatment, which lasted an average of 1 month. Treatment included antidepressants (serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors), anti-anxiety medications, vestibular exercises, an educational program, and cognitive behavioral therapy. Arlevert (a combination of cinnarizine 20 mg + dimenhydrinate 40 mg) was used as a drug therapy for the treatment of vestibular dizziness in 28 patients. A clinical otoneurological evaluation and videonystagmography were performed to assess vestibular disorders; the severity of dizziness was assessed using an otoneurological questionnaire and the Dizziness Handicap Inventory (DHI); the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Spielberger Anxiety Inventory (STAI) were used to assess anxiety and depressive disorders.

Results. None of the 60 patients had previously been diagnosed with PPPD. They were observed with a misdiagnosis of cerebrovascular disease and/or cervical spine pathology and received ineffective treatment. Anxiety and depressive disorders were detected in 32 (53.33%) patients, migraine — in 20 (33.33%) and previous peripheral vestibular disorders — in 8 (13.33%) patients. After one month of treatment in patients with PPPD and comorbid conditions, the severity of dizziness according to DHI decreased from 45.59 ± 15.47 to 29.9 ± 12.56 points ($p < 0.001$), the severity of anxiety according to BAI from 27.50 ± 6.38 to 15.66 ± 4.07 points ($p < 0.001$), the severity of depression according to BDI from 11.91 ± 6.24 to 7.06 ± 4.12 points ($p < 0.001$), the severity of anxiety according to HADS from 13.47 ± 4.16 to 8.60 ± 2.86 points ($p < 0.001$), the severity of depression according to HADS from 6.34 ± 3.72 to 4.31 ± 2.82 points ($p < 0.001$), situational anxiety according to STAI from 50.69 ± 7.13 to 41.26 ± 6.24 points ($p < 0.001$), personal anxiety according to STAI from 54.66 ± 8.21 to 43.78 ± 6.75 points ($p < 0.001$).

Conclusion. It was found that PPPD is rarely diagnosed, and anxiety disorders, migraine and peripheral vestibular disorders are very common in PPPD patients. The integrated approach in the treatment of patients with PPPD, taking into account concomitant disorders, has demonstrated high efficacy.

Keywords: persistent postural perceptual dizziness; chronic dizziness; comorbid disorders; anxiety disorders; migraine; peripheral vestibular disorders; therapy.

Contact: Ekaterina Nikolaevna Zastenskaya; zastik26@mail.ru

For reference: Zastenskaia EN, Antonenko LM. Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):71–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77

Жалобы на головокружение в обычной клинической практике встречаются в 17–30% случаев [1], при этом хроническое головокружение составляет около 10% причин обращения к неврологу [2]. Среди основных причин хронического головокружения выделяют персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ), двустороннюю вестибулопатию, хроническую одностороннюю периферическую вестибулопатию. Реже причиной хронического головокружения могут быть центральные вестибулопатии, сопровождающиеся постоянным центральным нистагмом и осциллопсией, а также заболевания периферической нервной системы (полиневропатии, синдром множественной сенсорной недостаточности). Следует помнить, что причиной хронического головокружения могут быть и соматические заболевания (анемия, кардиологическая патология), побочное действие лекарственных препаратов и т. д. [3–5].

ПППГ является самой частой причиной хронического головокружения у людей в возрасте от 30 до 50 лет [3–5]. Термин «персистирующее постурально-перцептивное головокружение» был предложен в 2017 г. по инициативе Общества Барани, чтобы объединить ранее используемые для обозначения данного расстройства различные термины: «постуральная фобическая неустойчивость», «функциональное (психогенное) головокружение», «зрительное головокружение», «хроническое субъективное головокружение» [6].

ПППГ диагностируется при наличии жалоб на постоянное ощущение покачивания, и/или шаткости, и/или невращательного головокружения, длящегося не менее 3 мес. Симптомы заболевания могут усиливаться или ослабевать,

характерна вариабельность выраженности симптомов в течение дня. Головокружение возникает без конкретной провокации, но усугубляется в вертикальном положении, усиливается при активном или пассивном движении, а также при воздействии движущихся зрительных стимулов [6]. PPPG вызывается обстоятельствами, которые нарушают равновесие, вызывают неустойчивость или головокружение, включая острые, эпизодические или хронические вестибулярные синдромы, другие неврологические, соматические или психологические расстройства. При этом симптомы вызывают значительные функциональные нарушения [4, 5, 7–13].

Поскольку PPPG является функциональным заболеванием, рутинные тесты диагностики вестибулярной дисфункции и нейровизуализация часто не выявляют нарушения вестибулярной системы. Согласно диагностическим критериям Общества Барани, диагноз PPPG часто основывается только на анамнестических данных [6]. Если истории болезни пациентов включают все диагностические критерии PPPG, а также данные, указывающие на наличие других заболеваний, предполагают коморбидные заболевания. Диагноз PPPG должен устанавливаться, если симптомы заболевания соответствуют всем диагностическим критериям [14]. Несмотря на свою распространенность и характерные клинические проявления, PPPG редко диагностируется, что приводит к выбору неверной тактики лечения. Головокружение часто расценивается как следствие других заболеваний, таких как дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, гипоплазия позвоночной артерии, синдром вегетативной дистонии и т. д. [5, 7, 8, 10].

Своевременная диагностика ПППГ, а также выявление коморбидных расстройств очень важны для предотвращения дальнейшей хронизации процесса и обеспечения адекватного лечения пациентов [5, 7, 8, 10, 15, 16]. Актуально изучение типичной практики ведения пациентов с ПППГ, частоты встречаемости различных коморбидных расстройств при данном заболевании и эффективности комбинированной терапии ПППГ с учетом коморбидных расстройств.

Цель исследования — анализ типичной практики ведения и оценка эффективности комплексной терапии пациентов с ПППГ и коморбидными расстройствами.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов (20 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст — $42,5 \pm 13,8$ года) с ПППГ и коморбидными нарушениями. Исследование получило одобрение этического комитета Сеченовского Университета (протокол № 01-20 от 22.01.2020).

Диагноз ПППГ был установлен на основании диагностических критериев Общества Барани [6]. Тревожное, депрессивное расстройство диагностировалось на основании исследовательских диагностических критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Перенесенные вестибулярные расстройства: вестибулярный нейронит и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) — были установлены на основании диагностических критериев МКБ-10. Мигрень с аурой и без ауры, а также критерии вестибулярной мигрени были основаны на Международной классификации головной боли 3-го издания (International Classification of Headache Disorders, ICHD), опубликованном Международным обществом головной боли (International Headache Society, IHS) [17].

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; наличие жалоб на головокружение и неустойчивость.

Критерии не включения в исследование: выраженные когнитивные нарушения (деменция); выраженная депрессия; ортостатическая гипотензия; синкопальные пароксизмы; эпилептические припадки; тяжелая аритмия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда; анемия (гемоглобин ≤ 105 г/л для женщин и ≤ 115 г/л для мужчин); беременность; алкоголизм, токсикомания и наркомания; демиелинизирующие, дегенеративные заболевания центральной нервной системы; онкологические заболевания; нежелание пациента следовать процедурам протокола исследования; отказ пациента от участия в исследовании.

Были изучены данные анамнеза до обращения пациентов в клинику: давность головокружения, установленные ранее диагнозы, проводимое лечение и его эффективность. Для постановки диагноза и исключения других причин головокружения было проведено стандартное соматическое, неврологическое и нейровестибулярное обследование: проба Хальмаги, проба со встряхиванием головы, проба Унтербергера, проба Вальсальвы и гипервентиляционная проба. Всем пациентам выполнена видеонистагмография с исследованием спонтанного, установочного и позиционного нистагма. Для оценки выраженности тревоги и депрессии использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), Шкала тре-

воги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI), Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), для оценки выраженности головокружения — отоневрологический опросник и Шкала оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory, DHI).

После обследования и диагностики ПППГ и коморбидных расстройств было назначено комплексное лечение, включавшее лекарственные препараты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) / селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН); препарат подбирался индивидуально в зависимости от коморбидного тревожного расстройства. Также назначались нелекарственные методы лечения: вестибулярная гимнастика, которая подбиралась с учетом преобладания симптомов зрительной зависимости либо неустойчивости, а также образовательная программа с элементами когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). Для купирования приступов головокружения у 28 пациентов использовался Арлеверт (комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг). Для лечения рецидивирующих форм ДППГ проводились лечебные маневры.

Все пациенты подписали информированное согласие. Повторное обследование проводилось после курса лечения (в среднем через месяц, 30 ± 10 дней).

Для *статистической обработки* данных использовалась программа Statistica 10. Для определения средних величин и стандартных отклонений использовалась программа описательной статистики. Все показатели приведены в формате: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Значимость групповых различий для двух групп количественных признаков с нормальным распределением оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки различий между двумя независимыми выборками применялся метод непараметрической статистики: оценивался U-критерий Манна-Уитни. Проводился анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев: оценивался критерий χ^2 . Кроме того, использовались методы выявления связи между признаками: методы корреляции Пирсона и Спирмена.

Результаты. У 32 (53,33%) пациентов (53% женщин и 47% мужчин) в качестве основного коморбидного расстройства было установлено тревожно-депрессивное расстройство (ТДР), у 20 (33,33%) пациентов (95% женщин и 5% мужчин) была диагностирована мигрень, у 8 (13,3%) пациентов (75% женщин и 25% мужчин) выявлены ранее не диагностированные заболевания периферической вестибулярной системы. Средняя длительность заболевания у пациентов в группе с ПППГ и ТДР составила $14,24 \pm 10,82$ мес, в группе с ПППГ и мигренью — $19,66 \pm 15,33$ мес, в группе с ПППГ и перенесенными вестибулярными расстройствами — $7,5 \pm 4$ мес. Таким образом, средняя длительность заболевания была значимо выше в группе ПППГ с мигренью.

Диагноз ПППГ не был установлен пациентам до обращения в клинику. Жалобы на головокружение были интерпретированы как проявление цереброваскулярного заболевания (73,4%), нестабильности шейного отдела позвоночника (11,7%), синдрома вегетативной дистонии (15%), что привело к выбору неверной тактики лечения.

Пусковым механизмом ПППГ были тревожное и паническое расстройства, которые отмечались у 45 (75%) па-

циентов, у остальных 15 (25%) пациентов ПППГ развилось на фоне перенесенного вестибулярного нарушения, мигрени (табл. 1).

Проведенное клиническое отоневрологическое обследование не выявило нарушений вестибулярной функции у 57 (95%) пациентов. В группе пациентов с ПППГ и перенесенными вестибулярными расстройствами у 3 (5%) больных, перенесших вестибулярный нейронит, отмечались слабоположительные пробы Хальмаги и Унтерберге-ра, а также легкая неустойчивость при выполнении усложненной пробы Ромберга. По данным видеонистагмографии у 2 (3,3%) пациентов, перенесших вестибулярный нейронит, была положительна проба со встряхиванием головы, что указывало на субкомпенсацию периферической вестибулопатии.

После обследования пациентам было назначено комплексное лечение исходя из наличия конкретных коморбидных нарушений. На фоне комплексной терапии отмечено значимое снижение выраженности головокружения по шкале оценки головокружения, а также значимое уменьшение выраженности ТДР (табл. 2).

Таблица 1. *Заболевания, на фоне которых развилось ПППГ*

Table 1. *Background diseases in PPPD*

Диагноз	Число больных, n (%)
Тревожное расстройство	37 (61,7)
Паническое расстройство	8 (13,3)
Вестибулярный нейронит	3 (5)
Приступ ДППГ	5 (8,3)
Приступ вестибулярной мигрени	7 (11,7)

Таблица 2. *Выраженность головокружения, тревоги и депрессии у пациентов с ПППГ до и после лечения, баллы, $M \pm \sigma$*

Table 2. *Severity of dizziness, anxiety and depression in patients with PPPD before and after the treatment, points, $M \pm \sigma$*

Показатель	Выраженность головокружения до лечения	после лечения
DHI	45,59 $\pm$ 15,47	29,9 $\pm$ 12,56*
BAI	27,50 $\pm$ 6,38	15,66 $\pm$ 4,07*
BDI	11,91 $\pm$ 6,24	7,06 $\pm$ 4,12*
HADS (тревога)	13,47 $\pm$ 4,16	8,60 $\pm$ 2,86*
HADS (депрессия)	6,34 $\pm$ 3,72	4,31 $\pm$ 2,82*
STAI (ситуационная тревога)	50,69 $\pm$ 7,13	41,26 $\pm$ 6,24*
STAI (личностная тревога)	54,66 $\pm$ 8,21	43,78 $\pm$ 6,75*

Примечание. * — различия статистически значимы.

Таким образом, на фоне проводимой комплексной терапии выявлено значимое уменьшение выраженности головокружения и эмоциональных нарушений у пациентов с ПППГ и коморбидными заболеваниями.

Применение Арлеверта у 28 больных в составе комплексной терапии ПППГ и коморбидных расстройств показало значимое уменьшение выраженности головокружения через месяц лечения и хорошую переносимость препарата: ни у одного из обследованных пациентов не было выявлено нежелательных реакций.

Обсуждение. Проведенное исследование показало низкий уровень диагностики ПППГ, а также заболеваний вестибулярной системы и эмоциональных нарушений. Пациентам с ПППГ часто ошибочно диагностируется цереброваскулярное заболевание или шейный остеохондроз, назначается неэффективное лечение. Проявления ПППГ прогрессируют, качество жизни пациентов значительно снижается, усиливая ТДР, что приводит к хронизации процесса и усугублению симптомов ПППГ [5, 7, 8, 10, 13, 18].

Коморбидные расстройства — это заболевания, которые влияют друг на друга и имеют одни звенья патогенеза. В нашем исследовании самыми частыми коморбидными заболеваниями у пациентов с ПППГ были ТДР и мигрень, реже развитие ПППГ провоцировалось перенесенными вестибулярными нарушениями — вестибулярным нейронитом, ДППГ. Тревожные расстройства разной степени выраженности были выявлены во всех группах пациентов, они в свою очередь были коморбидны как для ПППГ, так и для мигрени и играли важную роль в возникновении и поддержании ПППГ. Таким образом, замыкается порочный круг, поскольку ПППГ поддерживает и усиливает уровень тревоги [5, 7, 8, 10, 13, 18–20]. ПППГ не всегда связано с конкретным психологическим процессом, лежащим в его основе, и может присутствовать отдельно или сосуществовать с другими состояниями. Предрасполагающие факторы могут быть вызваны невротическими чертами личности или существовавшими ранее психическими расстройствами. Своевременные диагностика и лечение заболеваний вестибулярной системы способствуют уменьшению выраженности тревоги и предупреждают хронизацию заболевания. Длительно существующее некомпенсированное вестибулярное расстройство приводит к активации связей вестибулярной системы с вегетативными центрами головного мозга, что способствует усилению тревоги, а состояние повышенной тревожности хронизирует ощущение головокружения [5, 7, 8, 10, 13, 18–27]. Поскольку вестибулярная дисфункция и эмоциональные расстройства сосуществуют при ПППГ, необходимо одновременно воздействовать на оба фактора [28–30], поэтому наиболее эффективен комплексный подход к выбору методов лечения. Наибольшую эффективность по результатам исследований показала комбинированная терапия, состоящая из образовательной программы с элементами КПТ, вестибулярной реабилитации и назначения антидепрессантов группы СИОЗС/СИОЗСН [4, 5, 7–9, 28, 29]. Лечение необходимо начинать с информирования пациента о диагнозе; особенно важно объяснить природу расстройства, от пускового события до стойких симптомов, подчеркивая взаимодействие структурных и психологических процессов. Это обеспечивает

основу, необходимую для обсуждения таких вариантов лечения, как вестибулярная реабилитация (для снижения чувствительности вестибулярной системы и системы равновесия), КПТ («перепрограммирование», чтобы снизить повышенную бдительность в отношении головокружения и уменьшить беспокойство по поводу его последствий) и лекарственная терапия в виде антидепрессантов групп СИОЗС/СИОЗСН [4, 5, 7–9, 28–31]. Перед выбором программы вестибулярной реабилитации необходимо выявить наиболее сложные для пациента движения, чтобы добавить упражнения на габитуацию (привыкание), которые повышают порог ответной реакции центральной нервной системы на раздражители при их многократном повторении. Это позволит показать пациенту необоснованность страха перед выполнением этих движений. Очень важно начинать вестибулярную реабилитацию медленно, постепенно увеличивая нагрузку, поскольку быстрое наращивание темпа тренировок может усилить вестибулярные симптомы и привести к усилению тревоги и недоверия пациента к данному методу лечения [4, 5, 7–9, 28–31]. Также в дополнение к вестибулярной гимнастике и медикаментозному лечению у пациентов с ПППГ и коморбидными эмоциональными нарушениями необходимо использовать различные когнитивно-поведенческие техники [32].

Лекарственную терапию обычно начинают с одного СИОЗС; если препарат неэффективен или плохо переносится, его заменяют другим СИОЗС; если через 8–12 нед эффекта нет, рекомендуется перейти на СИОЗСН. Если получен эффект, лечение следует продолжать в течение как минимум 1 года [4, 5, 7–9, 28–30].

В нашем исследовании было проведено комплексное лечение ПППГ, включавшее образовательную программу с элементами КПТ, вестибулярную гимнастику, антидепрессанты групп СИОЗС/СИОЗСН. На фоне проводимой терапии с учетом лечения коморбидных расстройств было получено значимое уменьшение выраженности головокружения и эмоциональных нарушений.

У части пациентов с ПППГ и рецидивирующим ДППГ, приступами вестибулярной мигрени и перенесенным вестибулярным нейронитом в схему лечения был добавлен низкодозовый комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг (Арлеверт), который показал высокую эффективность в отношении головокружения и сопутствующих вегетативных симптомов (тошноты, рвоты), а также хорошую переносимость. Механизм действия препарата обусловлен влиянием как на периферические, так и на центральные отделы вестибулярной системы. Под действием циннаризина происходит блокада кальциевых каналов преимущественно рецепторного отдела вестибулярной системы, в результате порог восприятия вестибулярных стимулов увеличивается и устойчивость

к вестибулярным нагрузкам повышается [33–35]. Дименгидринат обладает вестибулолитическим действием на уровне центральных отделов вестибулярной системы за счет антигистаминных и холинолитических свойств [33–35]. Комплексное воздействие входящих в состав Арлеверта циннаризина и дименгидрината дополняется их синергичными свойствами, усиливающими действие друг друга, что было подтверждено в проведенных исследованиях. Было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование сравнения эффективности лечения пациентов с центральным и/или периферическим головокружением препаратом Арлеверт и эффективности лечения циннаризином и дименгидринатом, которые назначались по отдельности в более высоких дозах; результаты исследования показали более значимое снижение выраженности головокружения на фоне применения Арлеверта по сравнению с плацебо или лечением циннаризином и дименгидринатом даже в более высоких дозах [33–35]. Эффективность Арлеверта в лечении пациентов с вестибулярным нейронитом была показана в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, где препарат продемонстрировал высокую эффективность в уменьшении выраженности головокружения уже через 1 нед; через 4 нед, в течение которых продолжался прием препарата, оценка результатов лечения показала значимое уменьшение выраженности головокружения и неустойчивости [35]. Также в этом исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость препарата: серьезные нежелательные явления не были выявлены ни у одного пациента [35]. Метаанализ эффективности и безопасности низкодозового комбинированного препарата циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг в лечении пациентов с вестибулярным головокружением, опубликованный в 2022 г., предоставил дополнительные доказательства клинически значимого уменьшения выраженности головокружения на фоне лечения фиксированной комбинацией циннаризина и дименгидрината и хорошей переносимости препарата [36].

Заключение. ПППГ и коморбидные расстройства редко диагностируются, пациенты длительно наблюдаются с ошибочными диагнозами, получают неэффективное лечение, что способствует хронизации головокружения и коморбидных расстройств, которые усугубляют течение друг друга. Большое значение имеет подбор адекватной терапии острых приступов периферического и центрального головокружения, которые могут служить как пусковыми, так и поддерживающими факторами ПППГ. Высокую эффективность в лечении центральных и периферических вестибулярных расстройств показал комбинированный препарат циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг — Арлеверт. Комплексный подход к ведению пациентов с ПППГ с учетом коморбидных заболеваний наиболее эффективен.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Das S, Annam CS, Bakshi SS, Seepana R. Persistent positional perceptual dizziness in clinical practice: a scoping review. *Neurol Sci.* 2023 Jan;44(1):129–35. doi: 10.1007/s10072-022-06353-9. Epub 2022 Aug 22.
2. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med.* 2008 Oct 27;168(19):2118–24. doi: 10.1001/archinte.168.19.2118. Erratum in: *Arch Intern Med.* 2009 Jan 12;169(1):89.
3. Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol.* 2018 Feb;18(1):5–13. doi: 10.1136/practneurol-2017-001809. Epub 2017 Dec 5.

4. Гусева АЛ, Пальчун ВТ. Хроническое головокружение: подходы к диагностике и лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):131-7. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121131> [Guseva AL, Pal'chun VT. Clinical diagnosis and treatment of chronic dizziness. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):131-7. doi: 10.17116/jnevro2020120121131 (In Russ.)].
5. Антоненко ЛМ. Лекарственные и нелекарственные методы лечения головокружения. *Медицинский Совет*. 2021;(2):39-44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-39-44 [Antonenko LM. Drug and non-drug treatments of vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):39-44. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-39-44 (In Russ.)]
6. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191-208. doi: 10.3233/VES-170622
7. Антоненко ЛМ. Современные аспекты лечения различных видов головокружения. *Медицинский Совет*. 2021;(19):91-8. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-91-98 [Antonenko LM. Current aspects of the treatment of different types of vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):91-8. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-91-98 (In Russ.)].
8. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Коморбидные расстройства и терапия при персистирующем постуральном перцептивном головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Comorbid disorders and therapy of persistent postural perceptual dizziness. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):66-73. doi: 10.14412/2074-2711-2023-466-73 (In Russ.)].
9. Webster KE, Kamo T, Smith L, et al. Non-pharmacological interventions for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 13;3(3):CD015333. doi: 10.1002/14651858.CD015333.pub2
10. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Персистирующее постуральное перцептивное головокружение и коморбидные нарушения: современные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(43):38-44. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-43-38-44 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Persistent Postural Perceptual Vertigo and Comorbid Disorders: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(43):38-44. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-43-38-44 (In Russ.)].
11. Powell G, Derry-Sumner H, Rajenderkumar D, et al. Persistent postural perceptual dizziness is on a spectrum in the general population. *Neurology*. 2020 May 5;94(18):e1929-e1938. doi: 10.1212/WNL.00000000000009373. Epub 2020 Apr 16.
12. Dieterich M, Staab JP. Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):107-13. doi: 10.1097/WCO.0000000000000417
13. Teh CS, Prepageran N. The impact of disease duration in persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) on the quality of life, dizziness handicap and mental health. *J Vestib Res*. 2022;32(4):373-80. doi: 10.3233/VES-210087
14. Waterston J, Chen L, Mahony K, et al. Persistent Postural-Perceptual Dizziness: Precipitating Conditions, Co-morbidities and Treatment With Cognitive Behavioral Therapy. *Front Neurol*. 2021 Dec 24;12:795516. doi: 10.3389/fneur.2021.795516
15. Li K, Si L, Cui B, et al. Altered intra- and inter-network functional connectivity in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102216. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102216. Epub 2020 Feb 18.
16. Lee JO, Lee ES, Kim JS, et al. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 2018 Aug;39(8):3340-53. doi: 10.1002/hbm.24080. Epub 2018 Apr 15.
17. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines Migraine. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
18. Kabaya K, Tamai H, Okajima A, et al. Presence of exacerbating factors of persistent perceptual-postural dizziness in patients with vestibular symptoms at initial presentation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022 Jan 25;7(2):499-505. doi: 10.1002/lio2.735
19. Söhsten E, Bittar RS, Staab JP. Posturographic profile of patients with persistent postural-perceptual dizziness on the sensory organization test. *J Vestib Res*. 2016 Jul 2;26(3):319-26. doi: 10.3233/VES-160583
20. Cousins S, Kaski D, Cutfield N, et al. Predictors of clinical recovery from vestibular neuritis: a prospective study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 Mar 22;4(5):340-6. doi: 10.1002/acn3.386
21. Cousins S, Cutfield NJ, Kaski D, et al. Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis. *PLoS One*. 2014 Sep 18;9(9):e105426. doi: 10.1371/journal.pone.0105426
22. Парфенов ВА. Вестибулярный нейронит. *Медицинский Совет*. 2021;(2):31-6. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-3622 [Parfenov VA. Vestibular neuronitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):31-6. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-3622 (In Russ.)].
23. Zhao M, Chen G, Zhang L, et al. [Research progress on the questionnaire related to persistent postural-perceptual dizziness]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2023 May;37(5):398-402. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2023.05.016
24. Ak AK, Celebisoy N, Özdemir HN, Gökçay F. Vestibular migraine and persistent postural perceptual dizziness: Handicap, emotional comorbidities, quality of life and personality traits. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Oct;221:107409. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107409. Epub 2022 Aug 5.
25. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Оптимизация ведения пациентов с персистирующим постуральным перцептивным головокружением и мигренью. *Медицинский Совет*. 2022;(23):94-100. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-94-100 [Zastenskaya EN, Antonenko LM. Optimizing the management of patients with persistent postural perceptual dizziness and migraine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(23):94-100. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-94-100 (In Russ.)].
26. Беденко АС, Антоненко ЛМ. Витамин D и гомоцистеин при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении. *Медицинский Совет*. 2022;(2):63-9. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69 [Bedenko AS, Antonenko LM. Vitamin D and homocysteine in benign paroxysmal positional vertigo. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(2):63-9. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-63-69 (In Russ.)].
27. Парфенов ВА. Болезнь Меньера и хронические цереброваскулярные заболевания. *Медицинский Совет*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 [Parfenov VA. Meniere's disease and chronic cerebrovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):35-40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-35-40 (In Russ.)].
28. Popkirov S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Oct 13;20(12):50. doi: 10.1007/s11940-018-0535-0
29. Soto E, Vega R, Sesena E. Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment. *J Vestib Res*. 2013;23(3):119-37. doi: 10.3233/VES-130494
30. Min S, Kim JS, Park HY. Predictors of treatment response to pharmacotherapy in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *J Neurol*. 2021 Jul;268(7):2523-32. doi: 10.1007/s00415-021-10427-7. Epub 2021 Feb 5.

31. Walker A, Kantaris X, Chambers M. Understanding therapeutic approaches to anxiety in vestibular rehabilitation: a qualitative study of specialist physiotherapists in the UK. *Disabil Rehabil.* 2018 Apr;40(7):829-35. doi: 10.1080/09638288.2016.1277393. Epub 2017 Jan 27.
32. Yu YC, Xue H, Zhang YX, Zhou J. Cognitive Behavior Therapy as Augmentation for Sertraline in Treating Patients with Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 7;2018:8518631. doi: 10.1155/2018/8518631
33. Kessler L, Bogner-Steinberg I, Baumann W, Skurczynski W. Treatment of vestibular vertigo: comparison of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg with the 2.5-fold higher dosed active drugs in monotherapy. A prospective, randomized, reference-controlled, two-center, double-blind study. *Arch Sensol Neurotol Sci Pract.* 2012;7:1-13.
34. Pytel J, Nagy G, Toth A, et al. Efficacy and tolerability of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo: a 4-week, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, outpatient study. *Clin Ther.* 2007 Jan;29(1):84-98. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.01.010
35. Cirek Z, Schwarz M, Baumann W, Novotny M. Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate versus Betahistine in the Treatment of Otogenic Vertigo: A Double-Blind, Randomised Clinical Study. *Clin Drug Investig.* 2005;25(6):377-89. doi: 10.2165/00044011-200525060-00003
36. Scholtz AW, Waldfahrer F, Hampel R, Weisshaar G. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg in the Treatment of Patients with Vestibular Vertigo: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised, Double-Blind, Controlled Clinical Trials. *Clin Drug Investig.* 2022 Sep;42(9):705-20. doi: 10.1007/s40261-022-01184-0. Epub 2022 Jul 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.09.2023/20.11.2023/21.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Застенская Е.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2012-5786>

Антоненко Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>

Редкая причина инсульта в молодом возрасте: ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии у пациента с наследственной геморрагической телеангиэктазией



Белопасова А.В., Шлапакова П.С., Добрынина Л.А., Кадыков А.С.

Институт клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Уточнение этиологии ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте (от 18 до 45 лет) является крайне сложной задачей из-за высокой частоты редких причин, мало знакомых неврологам. В числе таких причин парадоксальная эмболия из легочной артериовенозной мальформации (АВМ) — одного из проявлений наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ). Диагностика НГТ-ассоциированных легочных АВМ и ИИ — многоэтапная задача, требующая персонализированного мультидисциплинарного подхода с проведением высокотехнологичных ультразвуковых, томографических и генетических методов обследования. В статье рассматривается клинический случай пациента молодого возраста с НГТ, повторными ИИ по механизму парадоксальной эмболии из легочных АВМ; обсуждаются вопросы диагностики, лечения и профилактики как основного заболевания, так и повторных сосудистых событий.

Ключевые слова: ишемический инсульт; наследственная геморрагическая телеангиэктазия; болезнь Рандю—Ослера—Вебера; легочная артериовенозная мальформация; парадоксальная эмболия; инсульт в молодом возрасте.

Контакты: Анастасия Владимировна Белопасова; belopasova@neurology.ru

Для ссылки: Белопасова АВ, Шлапакова ПС, Добрынина ЛА, Кадыков АС. Редкая причина инсульта в молодом возрасте: ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии у пациента с наследственной геморрагической телеангиэктазией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):78–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-78-84

*A rare cause of stroke at a young age: ischemic stroke by the mechanism
of paradoxical embolism in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia*

Belopasova A.V., Shlapakova P.S., Dobrynina L.A., Kadykov A.S.

*Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia*

Clarification of the aetiology of ischemic stroke (IS) in young adults (aged between 18 and 45 years) is an extremely difficult task, as rare causes that are hardly known to neurologists are very common. One of these causes is paradoxical embolism due to pulmonary arteriovenous malformation (AVM), one of the manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). The diagnosis of HHT-associated pulmonary AVMs and IS is a multistep task that requires a personalized multidisciplinary approach using high-tech ultrasound, tomographic and genetic examination methods. This article discusses the clinical case of a young patient with HHT and recurrent IS through the mechanism of paradoxical embolism from pulmonary AVMs; issues of diagnosis, treatment and prevention of both the underlying disease and recurrent vascular events are discussed.

Keywords: ischemic stroke; hereditary hemorrhagic telangiectasia; Rendu—Osler—Weber disease; pulmonary arteriovenous malformation; paradoxical embolism; stroke at a young age.

Contact: Anastasia Vladimirovna Belopasova; belopasova@neurology.ru

For reference: Belopasova AV, Shlapakova PS, Dobrynina LA, Kadykov AS. A rare cause of stroke at a young age: ischemic stroke by the mechanism of paradoxical embolism in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):78–84. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-78-84

Ишемический инсульт (ИИ) в молодом возрасте (18–45 лет) составляет 10–15% от общего числа ИИ во всех возрастных группах [1]. Выявление причин ИИ у молодых пациентов вызывает трудности в связи с высокой долей криптогенного инсульта, т. е. инсульта с неустановленной

этиологией (15–40%), снижением частоты артериальной гипертензии и атеросклероза как причин ИИ в пользу множества ревматологических, генетических и инфекционных причин, в том числе редких и малоизвестных неврологам [1]. Диагностика ИИ у молодых пациентов требует персонали-

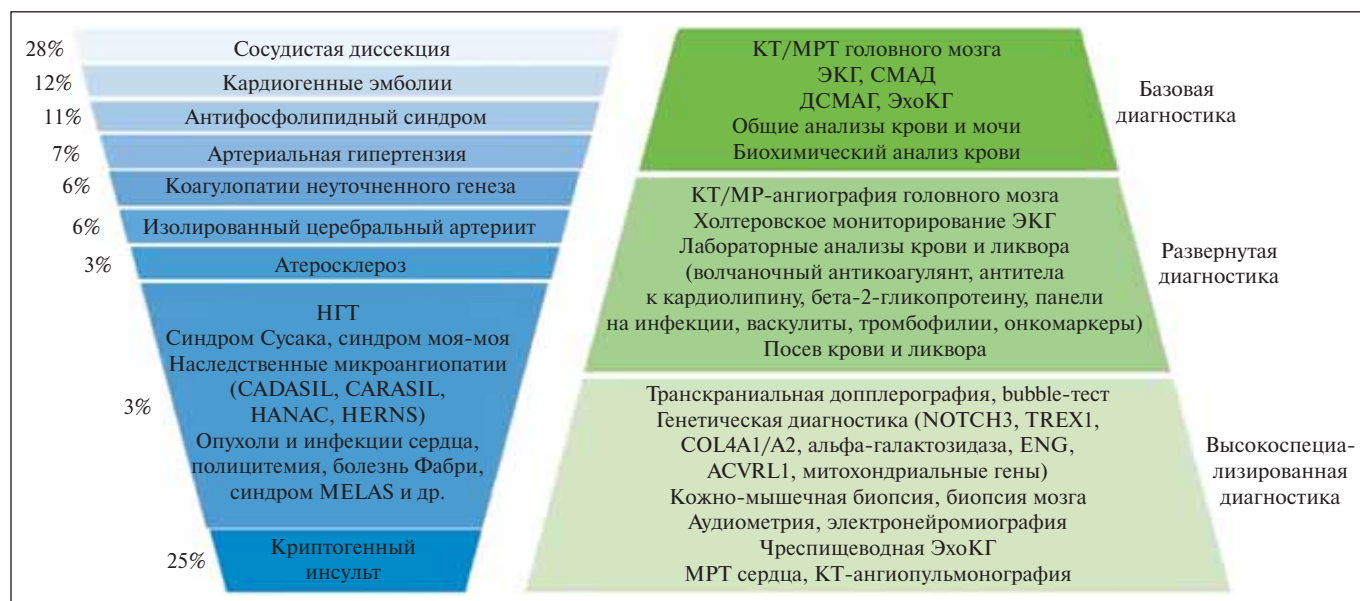


Рис. 1. Структура причин ИИ в молодом возрасте, выявляемых при поэтапной диагностике в условиях высокоспециализированного медицинского учреждения [1, 2].

СМАД — суточное мониторирование артериального давления; ДСМАГ — дуплексное сканирование магистральных артерий головы; ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография

Fig. 1. Structure of the causes of IS at a young age identified during a staged diagnosis in a highly specialized medical facility [1, 2]

зирования мультидисциплинарного подхода в условиях высокоспециализированного медицинского учреждения (рис. 1) [2].

От 9 до 25% случаев ИИ соответствуют критериям эмболического инсульта из неустановленного источника (embolic stroke of undetermined source, ESUS): наличие криптогенного нелакунарного ишемического очага, отсутствие экстра- и интракраниальных стенозов магистральных артерий головы (с сужением просвета на 50% и более), отсутствие кардиальных источников эмболии высокого риска [3, 4]. ESUS чаще возникает у молодых лиц мужского пола с редкой встречаемостью сосудистых факторов риска и характеризуется высокой частотой рецидивов [5, 6].

Одной из причин ESUS является наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ; син. болезнь Рандю—Ослера—Вебера) — редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором мутации в генах, задействованных во внутриклеточной сигнализации семейства цитокинов трансформирующего фактора роста β (TGF β), приводят к образованию множественных сосудистых дисплазий, проявляющихся острыми и хроническими кровотечениями, артериовенозным шунтированием крови с осложнениями [7]. Болезнь названа в честь авторов первых трех описаний семейных случаев периодических носовых кровотечений со множественными телеангиэктазиями на коже и слизистых оболочках [8–10]; позднее был введен термин «наследственная геморрагическая телеангиэктазия» [11].

Согласно данным литературы, распространенность заболевания оценивается как 1 случай на 5–10 тыс. населения. Эпидемиологическая неопределенность обусловлена

неполной, возраст-зависимой пенетрантностью мутаций. Средний возраст манифестации НГТ — 12 лет, к 21 году клинические проявления заболевания имеются у 90% носителей мутаций [12]. Наиболее высокая распространенность НГТ отмечается среди афро-карибского населения островов Бонайре и Кюрасао [12].

Диагноз наследственной геморрагической телеангиэктазии устанавливают на основании клинических критериев Кюрасао, опубликованных в 2000 г. [13]:

- 1) носовые кровотечения;
- 2) множественные телеангиэктазии губ, ротовой полости, пальцев, ушных раковин, полости носа;
- 3) поражение внутренних органов — телеангиэктазии в желудочно-кишечном тракте, органах дыхания, с кровотечением или без него, артериовенозные мальформации (АВМ) в легких, печени, головном мозге и других органах;
- 4) семейный анамнез (наличие подтвержденной НГТ у родственника первой степени родства).

Диагноз НГТ может быть установлен при наличии любых трех из приведенных критериев. При наличии двух критериев диагноз определяется как вероятный, при наличии одного критерия данное заболевание маловероятно [14]. Критерии Кюрасао обладают низкой чувствительностью у пациентов до 15 лет [15]. Для верификации диагноза НГТ применяется генетическая диагностика. Более 90% пациентов с генетически подтвержденной НГТ соответствуют клиническим критериям Кюрасао к 40 годам [12]. Генетическая диагностика показана молодым пациентам (особенно детям до 15 лет) с отсутствием клинических проявлений заболевания при наличии у родителей НГТ [16].

Выделяют два типа НГТ. НГТ 1-го типа, вызванный мутациями в гене эндоглина (*ENG*) — мембранного гликопротеина в составе рецепторного комплекса *TGFβ*, диагностируется в 57–61% случаев [17]. Данный тип ассоциирован с ранним развитием носовых кровотечений, легочных и церебральных АВМ [18]. НГТ 2-го типа, вызванный мутациями в гене рецепторной киназы (*ACVRL1*), встречается в 37–43% случаев. Он характеризуется ранним развитием кожных телеангиэктазий и печеночных АВМ [19].

Обнаружены также более редкие виды НГТ-подобных синдромов (около 2% от общего числа случаев), вызванные мутациями в генах *GDF2* и *MADH4*. Все описанные выше гены участвуют в молекулярных путях, ассоциированных

с рецептором суперсемейства белков *TGFβ* (рис. 2). Дефект внутриклеточной *TGFβ*-ассоциированной сигнализации в эндотелиоцитах приводит к нарушению формирования сосудистых стенок. Неправильная организация структуры сосудов в условиях постоянного внутрисосудистого давления сопряжена с расширением венул и артериол с последующим развитием кровотечений и артериовенозных шунтов, деградацией капилляров [12].

Наиболее часто при НГТ встречаются клинические проявления легочных АВМ [21]. Для НГТ характерно наличие множественных, двусторонних легочных АВМ преимущественно в основании легких. Большинство легочных АВМ сохраняют стабильные размеры, однако около 25% из них медленно увеличиваются (на 0,3–2 мм в год)

и требуют динамического наблюдения. Ко второму десятилетию жизни происходит клинически значимое увеличение размера мальформаций с повышением объема шунтирующего кровотока, у 15–50% пациентов оно проявляется хронической гипоксией с компенсаторным эритроцитозом [22]. Парадоксальная тромбоэмболия через легочные АВМ приводит к развитию мигренозных головных болей [23] и повторяющихся острых нарушений мозгового кровообращения [24].

Профилактика ИИ у пациентов с НГТ производится в соответствии с обновленными международными рекомендациями по лечению и диагностике НГТ [7]. Всем пациентам с диагнозом вероятной или подтвержденной НГТ рекомендовано проведение диагностики на наличие легочных АВМ, золотым стандартом диагностики является компьютерно-томографическая (КТ) ангиопульмонография. Для хирургического лечения методом выбора является чрескожная катетерная эмболизация питающих сосудов легочной АВМ с помощью специальных спиралей и других устройств. Показанием к эмболизации является диаметр питающей артерии легочной АВМ >2–3 мм, а также любая клинически явная легочная АВМ [7, 25]. При этом во многих исследованиях рекомендуется эмболизация всех ангиографически видимых легочных АВМ во время первоначальной процедуры, так как показано, что церебральные осложнения могут возникать при диаметре питающего сосуда АВМ <2–3 мм [7, 26]. Эмболизация мальформаций существенно снижает риск транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, абсцессов головного мозга, связанных с право-левым

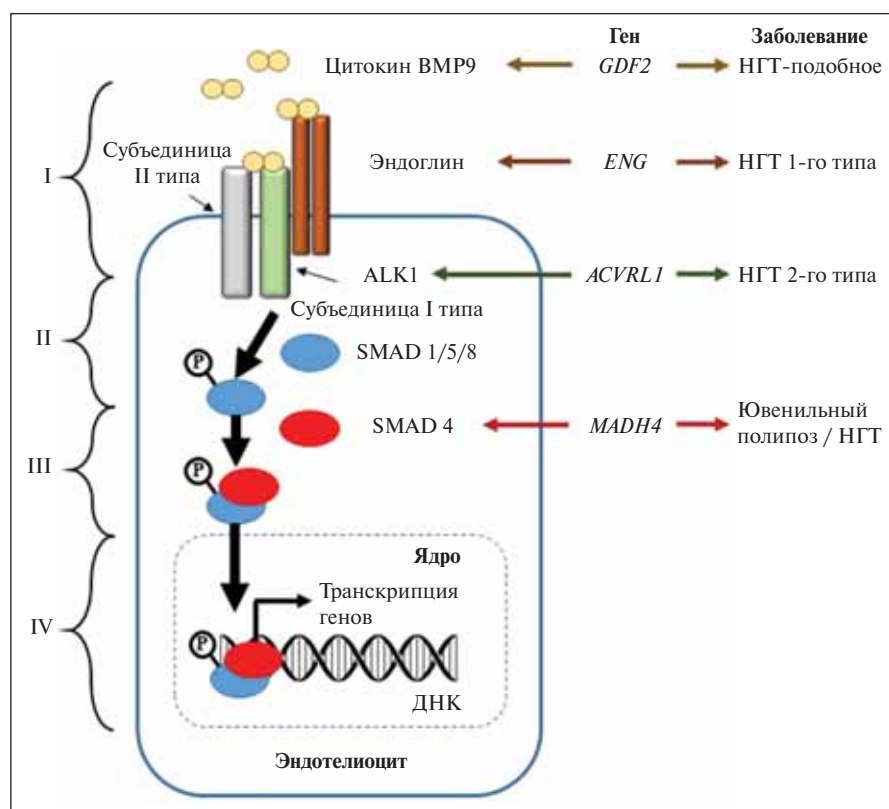


Рис. 2. Схема взаимодействия продуктов генов, ассоциированных с НГТ (НГТ 1-го типа; НГТ 2-го типа; НГТ, сочетанная с ювенильным полипозом; НГТ-подобный синдром), в составе рецепторного комплекса *TGFβ* (адаптировано из [20]).

I — связывание цитокина BMP9 с рецепторным комплексом белков *TGFβ*;
II — фосфорилирование SMAD-белков 1, 5, 8 рецепторной субъединицей I типа;
III — димеризация фосфорилированных SMAD-белков 1, 5, 8 с белком SMAD4;
IV — регуляция транскрипции генов клеточного деления и роста SMAD-димерами в ядре

Fig. 2. Schematic of the interaction of gene products associated with HHT (HHT type 1; HHT type 2; HHT combined with juvenile polyposis; HHT-like syndrome) as part of the *TGF-β* receptor complex (adapted from [20]).

I — Binding of the cytokine BMP9 to the *TGF-β* receptor complex; II — Phosphorylation of the SMAD proteins 1, 5, 8 by the type I receptor subunit; III — Dimerization of the phosphorylated SMAD proteins 1, 5, 8 with the SMAD4 protein; IV — Regulation of the transcription of cell division and growth genes by SMAD dimers in the cell nucleus

шунтированием крови ($p=0,028$) [27]. Однако, несмотря на проведение эндоваскулярного лечения, может наблюдаться реперфузия АВМ или увеличение в размерах «скрытых» АВМ, в связи с чем рекомендуется повторная КТ-ангиопульмонография в течение 6–12 мес после эмболотерапии, затем каждые 3 года. До и после проведения хирургического лечения в качестве метода профилактики ИИ при наличии легочных АВМ пациентам с НГТ назначается антикоагулянтная терапия (варфарин или новые оральные антикоагулянты) [7].

Ниже представлен клинический случай рецидивирующего ИИ у пациента молодого возраста, у которого диагностика основного заболевания и выяснение его этиологической взаимосвязи с перенесенными ИИ потребовали тщательного обследования на базе специализированного неврологического стационара.

Пациент М., 21 года, поступил в 3-е неврологическое отделение Научного центра неврологии (НЦН) с жалобами на нечеткость речи, выраженную слабость в правых конечностях. Из анамнеза известно, что с дошкольного возраста регулярно (1–2 раза в неделю) беспокоили спонтанные носовые кровотечения. В возрасте 12 лет возникла острая неврологическая симптоматика в виде ограничения левых полей зрения. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен очаг ишемии в правой затылочной области (рис. 3, а), по данным МР-ангиографии — сужение просвета правой задней мозговой артерии. Эхокардиография и анализы крови на факторы свертывания, генетический анализ на тромбофилии не выявили патологических изменений. Причина инсульта установлена не была. Зрение постепенно восстановилось.

С возраста 15 лет дебютировала эпизодическая мигрень со зрительной аурой с частотой 1–2 раза в неделю.

В октябре 2021 г. в возрасте 20 лет во время ночного бодрствования остро развились слабость в правых конечностях, нарушение речи. Был обнаружен родителями, экстренно госпитализирован в стационар по месту жительства. В неврологическом статусе отмечались сенсомоторная афазия, центральный парез мышц лица и языка справа, правосторонняя гемиплегия. На МРТ головного мозга в режиме T2 FLAIR визуализировался обширный очаг ишемии в бассейне левых передней и средней мозговых артерий (рис. 3, б), при ангиографии стено-окклюзирующего поражения интра- и экстракраниальных артерий не выявлено. При диагностическом поиске в стационаре причина ИИ установлена не была. Выписан с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения.

ния в бассейне левой передней и средней мозговых артерий неуточненного генеза.

В ноябре 2021 г. поступил в НЦН для восстановительного лечения и уточнения причины повторных ИИ. При сборе анамнеза выяснено, что в возрасте 12 лет у пациента диагностирован синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, в связи с чем проведена криоабляция дополнительных предсердно-желудочковых соединений. Отмечена наследственная отягощенность по носовым кровотечениям со стороны отца. При осмотре на коже верхней части спины выявлена расширенная капиллярная сеть, единичные гемангиомы (рис. 3, д). По данным общего анализа крови — эритроцитоз легкой степени выраженности ($5,3 \cdot 10^{12}/л$).

При повторном ультразвуковом исследовании сердца, экстра-, интракраниальных артерий патологических изменений выявлено не было. При проведении транскраниальной доплерографии (ТКДГ) с эмболодетекцией и введением «пузырькового» контраста получен «занавес» из микропузырьковых сигналов в покое (4-я степень шунтирования, согласно Международным критериям Венецианского консенсуса ICC [28]), что указывает на наличие выраженного шунтирующего кровотока справа налево между венозной и артериальной системами. Поиск источника право-левого шунта с помощью

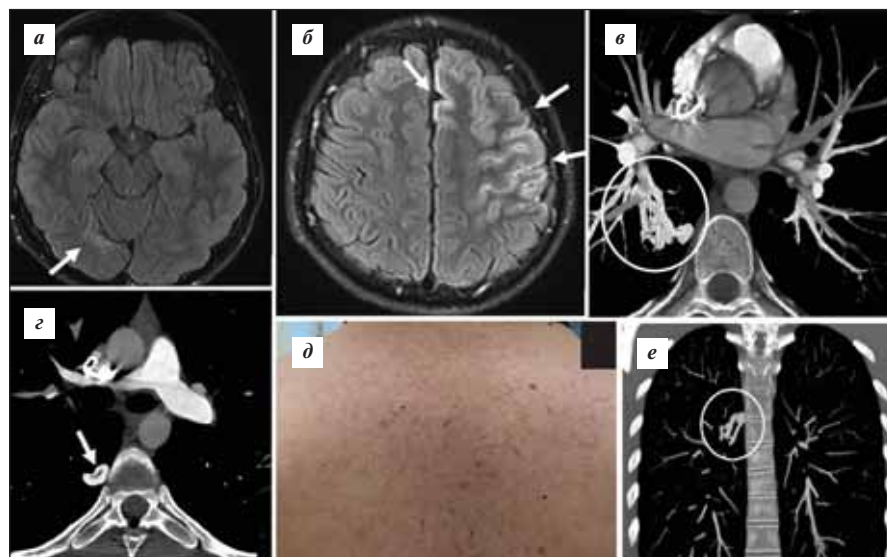


Рис. 3. Данные клинического и инструментального обследования пациента М., 21 года.

а — МРТ головного мозга в возрасте 12 лет: очаг ишемии в правой затылочной доле; б — МРТ головного мозга в возрасте 20 лет: новые очаги ишемии в бассейне левой средней мозговой артерии и левой передней мозговой артерии; в, е — КТ-ангиопульмонография в возрасте 21 года: легочная артериовенозная мальформация в сегменте S_{V1} правого легкого; г — КТ-ангиопульмонография в возрасте 21 года: пристеночный тромб (белая стрелка) в проекции легочной АВМ; д — при общем осмотре выявлены сосудистые мальформации (телеангиэктазии) на коже спины

Fig. 3. Data from a clinical and instrumental examination of patient M., 21 years old. а — MRI of the brain at the age of 12 years: ischemic focus in the right occipital lobe; б — MRI of the brain at the age of 20 years: new ischemic foci in the region of the left middle cerebral artery and the left anterior cerebral artery; в, е — CT angiopulmonography at the age of 21 years: pulmonary arteriovenous malformation in the S_{V1} segment of the right lung; г — CT angiopulmonography at the age of 21 years: mural thrombus (white arrow) in the projection of the pulmonary AVM; д — general examination revealed vascular malformations (telangiectasias) on the skin of the back

КТ-ангиопульмонографии выявил наличие легочной АВМ сегмента S_{V1} правого легкого (рис. 3 в, е), в которой на фоне патологически извитого контрастированного сосуда определялся участок пониженной плотности (пристеночный тромб; рис. 3, г).

Анамнез носовых кровотечений с раннего возраста, наличие кожных гемангиом и телеангиэктазий, обнаружение легочной АВМ, согласно международным критериям Кюрсао [13], обосновывают постановку диагноза вероятной наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ, болезнь Рандю—Ослера—Вебера) и направления пациента на проведение генетической диагностики. По данным ДНК-секвенирования по методу Сэнгера у пациента выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.704-709del (p.(Thr235_Val236del)), не описанный ранее как патогенный, в гене эндоглина (ENG), что подтвердило достоверность предполагаемого диагноза.

Пациенту проведена консультация торакального хирурга, рекомендовано плановое оперативное лечение легочной АВМ. В качестве вторичной профилактики инсульта до проведения хирургического лечения назначена антикоагулянтная терапия (апиксабан 5 мг в таблетках утром и вечером).

С ноября 2021 г. по март 2022 г. в НЦН проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациента. На фоне восстановительного лечения уменьшились выраженность речевых нарушений и степень пареза, вернулась способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию. При повторной КТ-ангиопульмонографии признаков наличия тромбов в области АВМ не обнаружено.

27 мая 2022 г. в РНХЦ им. акад. Б.В. Петровского выполнена торакоскопическая сублобарная резекция нижней доли правого легкого. При ревизии на периферии сегмента S_{V1} обнаружена АВМ размером 2х2 см. Послеоперационный период протекал без осложнений. При выписке рекомендована антикоагулянтная терапия, динамическая КТ-ангиопульмонография через 3 и 6 мес, далее 1 раз в год в течение 10 лет.

Обсуждение

К настоящему времени НГТ остается поздно выявляемым заболеванием, диагноз которого часто устанавливается после эпизода одного из жизнеугрожающих состояний: нарушения мозгового кровообращения, легочного или желудочно-кишечного кровотечения [25]. Наиболее частое проявление заболевания в неврологической клинической практике — ИИ [24], которые соответствуют критериям ESUS. Поиск источника эмболии у больных с ESUS предполагает проведение ТКДГ с эмболодетекцией и введением контраста, как первичного скрининг-метода, имеющего высокую чувствительность в диагностике центральных право-левых шунтов кардиальной и некардиальной локализации. Положительный результат исследования указывает на возможность парадоксальной эмболии. Право-левые шунты, ассоциированные с цереброваскулярными заболеваниями, в 90% случаев являются сердечными — к ним относят открытое овальное окно (около 60% сердечных право-левых шунтов, встречается у 20–25% взрослых людей в общей популяции) и дефект межпредсердной перегородки (до 40% сердечных право-левых шунтов) [29]. Оставшиеся 10% право-левых шун-

тов — артериовенозные сообщения некардиальной локализации, к которым относятся легочные АВМ. На их наличие указывает появление «занавеса» из микропузырьков контрастного вещества, выявляемого при ТКДГ «в покое» [30]. Окончательная верификация легочных мальформаций осуществляется на основании спиральной КТ-ангиографии.

В представленном клиническом наблюдении мультидисциплинарный подход и поэтапное исключение возможных причин повторных ИИ позволили заподозрить и в дальнейшем подтвердить с помощью ультразвукового и КТ-исследований парадоксальную эмболию из легочной АВМ. Визуализация тромба в патологически расширенном сосуде послужила подтверждением мнения о том, что именно пристеночное тромбообразование в полости аневризматического мешка становится источником эмболии церебральных артерий.

Совокупность данных общего и семейного анамнеза (носые кровотечения у отца), результатов обследования, соответствующих критериям Кюрсао, стали основанием для постановки клинического диагноза — НГТ (болезнь Рандю—Ослера—Вебера), что в последующем было подтверждено генетически. Интересным стало выявление делеции в гене ENG, не описанной ранее как патогенный вариант (с.704-709del). В базе данных вариантов нуклеотидной последовательности гена ENG (arup.utah.edu) числится 510 вариантов, из которых 79% являются патогенными, чаще всего встречаются делеции.

Заключение

Недостаточная осведомленность врачей разных специальностей о болезни Рандю—Ослера—Вебера, низкая чувствительность критериев Кюрсао у пациентов моложе 15 лет, недостаточное генетическое консультирование семей со случаями НГТ приводят к поздней диагностике и установлению причины рецидивирующих ИИ у лиц молодого возраста. С появлением международных рекомендаций по лечению НГТ, а также развитием малоинвазивных хирургических методов лечения АВМ ранняя диагностика НГТ и генетическая диагностика родственников пациента становятся еще более актуальными.

Ключевыми рекомендациями являются:

- При криптогенном ИИ вероятно эмболического генеза необходимо проведение контрастной ТКДГ с введением «пузырькового» контраста и эмболодетекцией. При указании на внекардиальный шунтирующий кровоток рекомендована КТ-ангиопульмонография.
- Пациентов с повторными носовыми кровотечениями и телеангиэктазиями кожи и/или слизистых оболочек (вероятный диагноз НГТ по критериям Кюрсао) целесообразно направлять на ДНК-диагностику болезни Рандю—Ослера—Вебера и поиск висцеральных АВМ.
- Пациентам с легочными АВМ должна проводиться профилактика цереброваскулярных осложнений, которая наряду с эндоваскулярным закрытием мальформаций и проведением КТ-ангиопульмонографии в динамике (через 6–12 мес после эмболотерапии, далее — каждые 3 года) включает длительную антитромботическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4-8. [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Ischemic stroke in young age. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4-8 (In Russ.)].
2. Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, et al. Juvenile Stroke. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Aug 7;114(31-32):527-34. doi: 10.3238/arztebl.2017.0527
3. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):867-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414. Epub 2017 Mar 6.
4. Кулеш АА, Демин ДА, Виноградов ОИ. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 [Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78-87. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-78-87 (In Russ.)].
5. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al; Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015 Sep;14(9):903-13. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5. Epub 2015 Jul 27.
6. Putaala J, Nieminen T, Haapaniemi E, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern – a common phenotype with high early recurrence risk. *Ann Med*. 2015;47(5):406-13. doi: 10.3109/07853890.2015.1057612. Epub 2015 Aug 4.
7. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 15;173(12):989-1001. doi: 10.7326/M20-1443. Epub 2020 Sep 8.
8. Rendu M. Epistaxis repetes chez unsujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Bulletins et Memoires de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris*. 1886;13:731-3 (In French).
9. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Med J*. 1901;12:333.
10. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907;170:160-2.
11. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhages. *Bull John Hopkins Hospital*. 1909;20:63-73.
12. Macri A, Wilson AM, Shafaat O, Sharma S. Osler-Weber-Rendu disease (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>
13. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000 Mar 6;91(1):66-7. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(20000306)91:1<66::aid-ajmg12>3.0.co;2-p
14. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al; HHT Foundation International – Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011 Feb;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013. Epub 2009 Jun 23.
15. Pahl KS, Choudhury A, Wusik K, et al. Applicability of the CuraHao Criteria for the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the Pediatric Population. *J Pediatr*. 2018 Jun;197:207-13. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.079. Epub 2018 Apr 11.
16. Morgan T, McDonald J, Anderson C, et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):E12. doi: 10.1542/peds.109.1.e12
17. Schoonderwoerd MJA, Goumans MTH, Hawinkels LJAC. Endoglin: Beyond the Endothelium. *Biomolecules*. 2020 Feb 12;10(2):289. doi: 10.3390/biom10020289
18. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet*. 2003 Aug;40(8):585-90. doi: 10.1136/jmg.40.8.585
19. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 1;140(5):463-70. doi: 10.1002/ajmg.a.31101
20. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015 Jan 26;6:1. doi: 10.3389/fgene.2015.00001
21. Halpern M, Turner AF, Citron BP. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. An angiographic study of abdominal visceral angiodysplasias associated with gastrointestinal hemorrhage. *Radiology*. 1968 Jun;90(6):1143-9. doi: 10.1148/90.6.1143
22. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration*. 2017;94(4):315-30. doi: 10.1159/000479632. Epub 2017 Aug 30.
23. White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology*. 1988 Dec;169(3):663-9. doi: 10.1148/radiology.169.3.3186989
24. Белопасова АВ, Добрынина ЛА, Калашникова ЛА и др. Легочный артериовенозный шунт – редкая причина рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):107-13. doi: 10.17116/jnevro2020120091107 [Belopasova AV, Dobrynina LA, Kalashnikova LA, et al. Pulmonary arteriovenous shunt – a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):107-13. doi: 10.17116/jnevro2020120091107 (In Russ.)].
25. Байдарова МД, Тупикин КА, Андрейцева ОИ. Наследственная геморагическая телеангиэктазия: современные проблемы диагностики и тактики хирургического лечения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2016;(4):36-43. doi: 10.17116/dokgastro20165436-43 [Baydarova MD, Tupikin KA, Andreytseva OI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: the topical problems of diagnostics and surgical treatment. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2016;5(4):36-43. doi: 10.17116/dokgastro20165436-43 (In Russ.)].
26. Кулеш АА, Демин ДА, Белопасова АВ и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 [Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16-33. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-16-33 (In Russ.)].
27. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2008 Mar;63(3):259-66. doi: 10.1136/thx.2007.087452. Epub 2007 Nov 2.
28. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000 Nov-Dec;10(6):490-6. doi: 10.1159/000016119
29. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al; American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac

Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Aug;28(8):910-58. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.015

30. Четкин АО, Каршиева АР, Кравченко МА и др. Легочный артерио-венозный шунт как причина

парадоксальной церебральной эмболии: возможности ультразвуковой диагностики. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019;38(3):162-4. doi: 10.17816/rmmar26170 [Chechetkin AO, Karshieva AR,

Kravchenko MA, et al. Pulmonary arteriovenous shunt as a cause of paradoxical cerebral embolism: possibilities of ultrasound diagnostics. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2019;38(3):162-4. doi: 10.17816/rmmar26170 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.07.2023/28.10.2023/30.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белопасова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>

Шлапакова П.С. <https://orcid.org/0009-0002-4181-7730>

Добрынина Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Кадыков А.С. <https://orcid.org/0000-0001-7491-7215>

Уважаемые читатели!

В №5 за 2023 г. в статье Горбуновой А.П., Рукавишникова Г.В., Касьянова Е.Д., Мазо Г.Э. «Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств» (с. 72) нами допущена досадная ошибка — неверно указан адрес ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург). Правильный адрес — Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3.

Приносим извинения авторам статьи и читателям журнала.

Коморбидность церебральной амилоидной ангиопатии и болезни Альцгеймера. Анализ клинического случая



Емелин А.Ю.¹, Лобзин В.Ю.^{1,2}, Ефимцев А.Ю.³, Воробьев С.В.^{3,4}

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁴Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Развитие когнитивных нарушений в пожилом возрасте часто обусловлено перекрывающимися нейродегенеративными и цереброваскулярными изменениями, оказывающими взаимоотягощающий клинический эффект. В последние годы отмечается повышенный интерес к проблеме церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), представляющей собой один из вариантов такого взаимодействия. Несмотря на частую встречаемость данной патологии у лиц пожилого возраста, не разработан единый подход к тактике ведения таких пациентов, особенно с учетом частого сочетания с другими нозологическими формами. ЦАА является состоянием, коморбидным как с нейродегенерацией альцгеймеровского типа, так и с цереброваскулярной патологией. В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий данное положение, подробно разобран алгоритм диагностики. Обсуждаются особенности патогенеза и клинических проявлений ЦАА, связь нейродегенеративной и цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; церебральная амилоидная ангиопатия; цереброваскулярная болезнь; спорадическая неамилоидная ангиопатия; болезнь малых сосудов; когнитивные нарушения; нейровизуализация.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Ефимцев АЮ, Воробьев СВ. Коморбидность церебральной амилоидной ангиопатии и болезни Альцгеймера. Анализ клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):85–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-85-94

Comorbidity of cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. Clinical case analysis

Emelin A.Yu.¹, Lobzin V.Yu.^{1,2}, Efimtsev A.Yu.³, Vorobyov S.V.^{3,4}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ³Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6, Academician Lebedev St., St. Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia;

³2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia; ⁴2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia

The development of cognitive impairment in old age is often caused by overlapping neurodegenerative and cerebrovascular changes which have a mutually aggravating clinical effect. In recent years, the problem of cerebral amyloid angiopathy (CAA), which is one of the variants of such an interaction, has gained importance. Despite the frequent occurrence of this pathology in the elderly, a unified approach to the treatment of these patients has not yet been developed, especially taking into account the frequent combination with other nosological forms. CAA is a disease associated with both Alzheimer's type neurodegeneration and cerebrovascular pathology. The article presents a clinical case illustrating this situation and discusses the diagnostic algorithm in detail. The characteristics of the pathogenesis and clinical manifestations of CAA and the link between neurodegenerative and cerebrovascular pathologies are discussed.

Keywords: Alzheimer's disease; cerebral amyloid angiopathy; cerebrovascular disease; sporadic non-amyloid angiopathy; small vessel disease; cognitive impairment; neuroimaging.

Contact: Andrey Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYu, Lobzin VYu, Efimtsev AYu, Vorobyov SV. Comorbidity of cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. Clinical case analysis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):85–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-85-94

Среди основных причин развития когнитивных нарушений (КН) у лиц пожилого возраста с большим отрывом лидируют нейродегенеративные и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что развитие КН в пожилом возрасте обусловлено перекрывающимися нейродегенеративными и цереброваскулярными изменениями, хотя закономерности такого взаимодействия, причинно-следственные связи как патологических процессов, так и клинических проявлений требуют дальнейшего изучения [1]. У 75% пациентов с клиническим диагнозом «болезнь Альцгеймера» (БА) может встречаться сопутствующая сосудистая патология, при этом при секционном исследовании сочетание различных патоморфологических изменений является у лиц с деменцией скорее правилом, чем исключением [2, 3].

В связи с ростом диагностических возможностей современных нейровизуализационных техник в последние годы отмечается повышенный интерес к проблеме церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), являющейся одним из вариантов такого взаимодействия. Несмотря на частую встречаемость данной патологии у лиц пожилого возраста, не разработан единый подход к тактике ведения таких пациентов, особенно с учетом частого сочетания ЦАА с другими нозологическими формами.

ЦАА представляет собой вариант микроангиопатии, связанный с накоплением амилоидогенных белков, чаще всего амилоида- β 40 ($A\beta$ 40), в стенках сосудов головного мозга, что приводит к нарушению их целостности и повышению риска внутримозговых кровоизлияний. Существует несколько типов наследственных нарушений, которые

приводят к ЦАА, вызванных миссенс-мутациями в гене белка-предшественника $A\beta$, однако чаще всего ЦАА возникает спорадически и наблюдается у пожилых людей без КН, а также у пациентов с БА [4]. Патоморфологически подтвержденная ЦАА часто встречается у пожилых людей, при этом преклонный возраст является самым значимым известным фактором риска развития спорадической формы заболевания. Популяционные аутопсийные исследования показывают, что распространенность ЦАА в возрастном диапазоне 80–90 лет составляет 20–40% у лиц без деменции и 50–60% у лиц пожилого возраста с деменцией, при этом распространенность тяжелой ЦАА составляет 7–24 и 30–40% соответственно [5]. Важно отметить, что у пациентов с БА при тщательном исследовании ЦАА выявляется примерно в 85–95% случаев [6]. Метаанализ 170 исследований, включавших более 73 тыс. случаев, показал, что у пациентов с БА распространенность ЦАА, определенная по результатам патоморфологических исследований, была в два раза выше по сравнению с клиническим диагнозом, установленным на основании выявления долевых церебральных микрокровоизлияний с помощью нейровизуализации (соответственно 48 и 22%). В общей популяции эта разница оказалась трехкратной (23% против 7%) [7].

Однако только у относительно небольшой части пожилых людей с установленным на основании патоморфологического исследования диагнозом ЦАА в течение жизни диагностируется клиническая симптоматика, связанная с этим заболеванием (острая или прогрессирующая). Для ЦАА характерно развитие спонтанных долевых внутримозговых кровоизлияний, КН и транзиторных очаговых неврологических симптомов («амилоидных приступов»), чаще в виде онемения, парестезий, слабости, преимущественно связанных с острым конвексительным субарахноидальным кровоизлиянием или корковым поверхностным сидерозом [8]. Но в повседневной практике основным эквивалентом заболевания является именно лобарное внутримозговое кровоизлияние, а при проведении дифференциальной нозологической диагностики когнитивных синдромов ЦАА остается далеко не на первых ролях.

Собственно, и существующие общепринятые модифицированные Бостонские критерии диагностики ЦАА основаны в первую очередь на выявлении признаков внутримозговых кровоизлияний [9] (табл. 1).

В 2022 г. были предложены Бостонские критерии 2.0, в первую очередь для того, чтобы дополнительно учитывать изменения белого вещества при диагностике вероятной и возможной ЦАА [10]. Эти критерии включают в себя новые негеморрагические МРТ-маркеры ЦАА, направленные на повышение их чувствительности без снижения специфич-

Таблица 1. *Модифицированные Бостонские критерии (2010)*
Table 1. *Modified Boston Criteria (2010)*

Диагноз	Критерии
Определенная ЦАА	При аутопсийном исследовании: • лобарные, кортикальные или кортикально-субкортикальные кровоизлияния; • тяжелая ЦАА с васкулопатией; • отсутствие других изменений
Вероятная ЦАА с поддерживающими признаками	Клинические данные и гистопатологические изменения (полученные при удалении гематомы или кортикальной биопсии): • лобарные, кортикальные или кортикально-субкортикальные кровоизлияния; • умеренно тяжелая ЦАА; • отсутствие других изменений
Вероятная ЦАА	Клинические данные и данные МРТ/КТ: • возраст ≥ 55 лет; • наличие: а) множественных кровоизлияний (лобарные, кортикальные или кортикально-субкортикальные) или б) одиночных лобарных кровоизлияний с фокальным или диссеминированным поверхностным отложением гемосидерина; • отсутствие других причин кровоизлияний
Возможная ЦАА	Клинические данные и данные МРТ/КТ: • возраст ≥ 55 лет; • наличие либо одиночных лобарных кровоизлияний, либо фокальных поверхностных отложений гемосидерина; • отсутствие других причин кровоизлияний

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография.

ности в когортах пациентов в возрасте 50 лет и старше со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием, КН или транзиторными очаговыми неврологическими эпизодами. При отсутствии возможности патоморфологического подтверждения устанавливается вероятный или возможный диагноз ЦАА (табл. 2).

В своей первоначальной публикации Бостонские критерии 2.0 для диагностики «вероятной ЦАА» были подтверждены для нескольких когорт, а в отношении пациентов, у которых была проведена аутопсия, они имели чувствительность 74,5% и специфичность 95% [10].

Между тем, как уже было указано выше, ЦАА является коморбидным состоянием как с нейродегенерацией альцгеймеровского типа, так и с ЦВЗ.

Своевременное выявление признаков ЦАА (как геморрагических, так и негеморрагических согласно Бостонским критериям 2.0) имеет большое практическое значение, так как позволяет уточнить диагноз, дать прогноз дальнейшего течения заболевания, обсудить возможную коррекцию проводимой терапии у пациентов с БА и ЦВЗ [10, 11].

В качестве иллюстрации коморбидности ЦАА с нейродегенеративной и цереброваскулярной патологией приводим описание клинического случая.

Пациент Б., 69 лет, обратился в Клинику нервных болезней Военно-медицинской академии в сентябре 2022 г.

Жалобы на снижение памяти, преимущественно на текущие события, нарушения речи из-за забывания слов, трудностей построения фраз, трудности ориентировки в незнакомой местности, периодически возникающие состояния кратковременной дезориентации в окружающей обстановке, замедление умственной деятельности, периодически возникающий тремор в руках.

Анамнез заболевания: первые признаки заболевания, со слов пациента, появились около года назад, стал забывать некоторые слова при разговоре, отметил ухудшение памяти на недавние события, трудности выполнения текущих профессиональных заданий, стал тратить значительно больше времени на выполнение работы. Со слов жены пациента, в течение последних двух лет отмечается снижение общего уровня активности повседневной и профессиональной деятельности пациента: стал реже заниматься повседневными делами, вступать в разговор, интересоваться окружающими событиями, в течение последних полутора лет заметно меньше времени уделяет работе (работа онлайн), при этом получает простые задания, которые, однако, не успевает выполнять. В течение последнего года

возникли существенные проблемы с оплатой счетов, ведением документации, не может составить отчет по работе, меньше стал следить за собой, требуются напоминания, чтобы принял душ, нужна подсказка, какие средства использовать при мытье.

Обследовался и наблюдался у невролога в поликлинике по месту жительства с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии с КН. Получал лечение: цитофлавин, церебролизин 10,0 внутривенно № 10, ницерголин 10 мг 2 раза в день, нафтидрофурил 100 мг 3 раза в сутки (принимал 2 мес), семакс интраназально, акариол мексидин 10 мг/сут (принимает последние полгода). Существенного эффекта не отмечает.

Образование высшее, вредные привычки отрицает, наследственность неотягощена. В настоящее время продолжает работать программистом (с очень ограниченным объемом работы).

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия II степени. Риск 3 (высокий). Атеросклероз сонных артерий.

Сознание ясное. Ориентирован в месте и времени. Несколько напряжен, тревожен. Зрачки равные, фотореакции средней живости. Движения глазных яблок в полном объеме,

Таблица 2. Бостонские критерии 2.0
Table 2. Boston Criteria 2.0

Диагноз	Критерии
Вероятная ЦАА	Патологическое подтверждение не требуется. Для пациентов в возрасте 50 лет и старше. Клинические проявления в виде спонтанного внутримозгового кровоизлияния, преходящих очаговых неврологических синдромов, или КН, или деменции. МРТ-критерии (режим T2*): — не менее двух из следующих строго долевых геморрагических поражений в любой комбинации: внутримозговое кровоизлияние, церебральные микрокровоизлияния, или очаги коркового поверхностного сидероза, или конвекситальное субарахноидальное кровоизлияние; - или — одно лобарное геморрагическое поражение плюс один признак изменения белого вещества (множественные расширенные периваскулярные пространства в полуовальном центре; >20 в одной гемисфере) или сливающиеся очаги гиперинтенсивного сигнала Отсутствие: — любых глубоких геморрагических поражений (геморрагическое поражение мозжечка, не учитываемое ни как крупное, ни как глубокое геморрагическое поражение); — другая причина геморрагических поражений
Возможная ЦАА	Патологическое подтверждение не требуется. Для пациентов в возрасте 50 лет и старше. Клинические проявления в виде спонтанного внутримозгового кровоизлияния, преходящих очаговых неврологических синдромов, или КН, или деменции. МРТ-критерии (режим T2*): — одно строго лобарное геморрагическое поражение: внутримозговое кровоизлияние, церебральные микрокровоизлияния, или очаги коркового поверхностного сидероза, или конвекситальное субарахноидальное кровоизлияние; - или — один признак изменения белого вещества (множественные расширенные периваскулярные пространства в полуовальном центре) или сливающиеся очаги гиперинтенсивного сигнала Отсутствие: — любых глубоких геморрагических поражений (геморрагическое поражение мозжечка, не учитываемое ни как крупное, ни как глубокое геморрагическое поражение); — другая причина геморрагических поражений

диплопии, нистагма нет. Незначительно снижены скорость и плавность саккадических движений глазных яблок в горизонтальном и вертикальном направлениях. Положительный симптом Кохановского. Лицо симметричное. Небные занавески расположены симметрично, подвижны, язычок не отклонен. Язык по средней линии. Двигательные персеверации, «застывания» при команде показать язык. Глотание и фонация не изменены. Мышечный тонус не изменен. Парезов нет. Глубокие рефлексы средней живости, равные, патологических рефлексов нет. Непостоянный хватательный рефлекс. Элементы диспраксии ходьбы на месте. Нарушений глубоким и поверхностным чувствительности не обнаружено. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Нарушения реципрокной координации. Постуральной неустойчивости не выявлено. Постурально-кинетический тремор. Менингеальных симптомов нет.

Краткая шкала оценки психического статуса — 25 баллов; тест 5 слов — 10 баллов; тест рисования часов — 9 баллов; литеральные ассоциации — 16 слов, категориальные ассоциа-

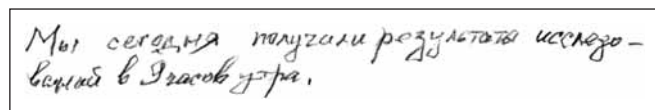


Рис. 1. Краткая шкала оценки психического статуса.

Задание — написать предложение

Fig. 1. Mini Mental State Examination.

The task: to write a sentence

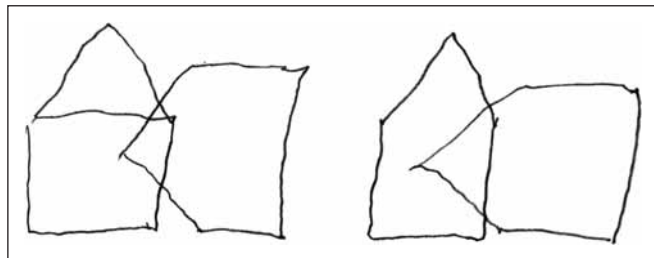


Рис. 2. Краткая шкала оценки психического статуса.

Задание — скопировать пятиугольники. Задание выполнено со второй попытки (самостоятельно)

Fig. 2. Mini Mental State Examination. The task: to copy the pentagons. Solved the task at the second attempt (on their own)

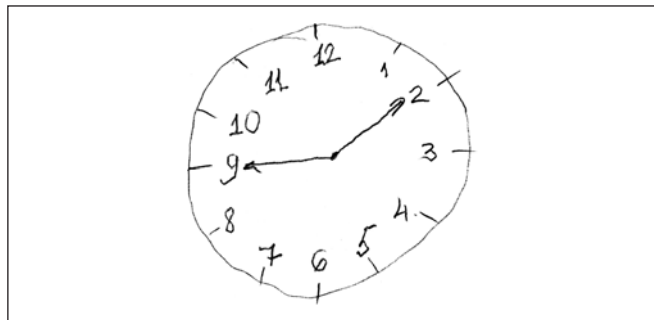


Рис. 3. Тест рисования часов.

Оценка 9 баллов из-за одинаковой длины стрелок

Fig. 3. The clock-drawing test.

9 points due to the equal length of the arrows

ции — 5 слов; пальцевая агнозия, трудности узнавания зашумленных изображений; тест слежения, вариант А — 1 мин 10 с, вариант Б — 1 мин 45 с (ошибок нет); Батарея лобных тестов — 16 баллов; символично-цифровой тест — 29 баллов; Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT): свободное воспроизведение — $5+2+4=11$ баллов; воспроизведение с подсказкой — $8+7+5=20$ баллов; суммарное воспроизведение — $13+9+9=31$ баллов (рис. 1–3).

Таким образом, «нейropsychологический портрет» пациента представлен преимущественно мнестическими нарушениями (тест FCSRT), речевыми нарушениями с преобладанием семантического, в меньшей степени амнестического компонента, нарушением зрительно-пространственного восприятия и нейродинамическими нарушениями (тест слежения).

Особо значимыми представляются результаты теста FCSRT, который предложен в качестве нейropsychологического маркера КН альцгеймеровского типа (в норме общее число свободных воспроизведений должно быть не менее 20, общее число суммарных воспроизведений не менее 40) [12]. У пациента эти показатели составили соответственно 11 и 31 балл.

Для уточнения выраженности КН использована Шкала клинической оценки деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR). По разделам «ориентировка», «взаимодействие с окружающими» установлен балл 0,5 (сомнительная деменция), по разделам «память», «мышление», «поведение дома и увлечения», «самообслуживание» — 1 балл (легкая деменция).

На рис. 4 представлены результаты МРТ головного мозга от 04.10.2021.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных неврологического осмотра, нейropsychологического тестирования, данных нейровизуализации установлен предварительный диагноз: Цереброваскулярное заболевание. Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии. Возможная болезнь Альцгеймера? Смешанная деменция.

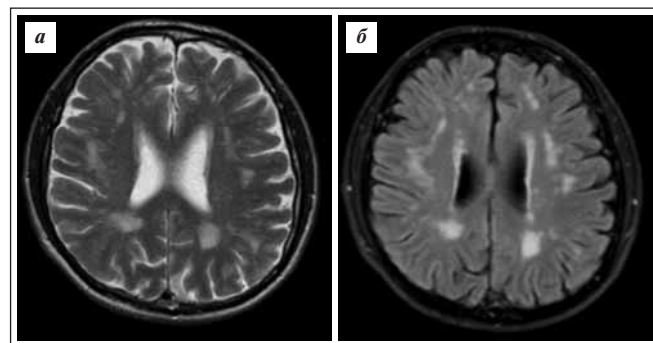


Рис. 4. МРТ головного мозга в аксиальной плоскости (а — режим T2; б — режим FLAIR). В белом веществе, преимущественно в лобных и теменных долях, субкортикально и перивентрикулярно, определяются множественные, в том числе сливающиеся между собой очаги гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ и FLAIR

Fig. 4. MRI of the brain in the axial plane (a — T2 mode; б — FLAIR mode). In T2-WI and FLAIR mode foci with hyperintense signal are detected, they are located in the white matter, especially in the frontal and parietal lobe, subcortical and periventricular, multiple, including merging one-to-another

Подозрение на возможную БА обусловлено особенностью когнитивного дефицита и отсутствием явных причинно-следственных связей между локализацией и выраженностью структурных изменений головного мозга, с одной стороны, и характером, выраженностью КН — с другой.

С целью уточнения диагноза, выявления ведущего заболевания проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включающее контрольную МРТ.

Лабораторная диагностика: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови; тиреотропный гормон; гомоцистеин; коагулограмма, D-димер, антитромбин III, активированное частичное тромбопластиновое время — в норме; липидный спектр: общий холестерол — 6,14 ммоль/л (норма <5,2), липопротеиды высокой плотности — 1,63, липопротеиды низкой плотности — 4,23 (норма <3,0); антитела к цитоплазме нейтрофилов класса IgA, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину — отрицательно; генодиагностика синдрома ЦАДАСИЛ — патогенных вариантов в экзонах 2–6 и 11 гена NOTCH3 не обнаружено; генодиагностика болезни Фабри — патогенных вариантов в экзонах 1–7 гена GLA не обнаружено; генотип ApoE — E3/E3.

Инструментальное исследование: электрокардиография — в норме; дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов — нестенозирующий атеросклероз каротидных артерий. Толщина комплекса интима—медиа общей сонной артерии — 0,9–1,0 мм справа, 0,9–1,3 мм слева; электроэнцефалография — дезорганизованная электроэнцефалограмма с дисфункцией диэнцефальных и стволовых структур, замедлением основного ритма, межполушарной асимметрией в височной области ($S>D$), отсутствием ориентировочной реакции на раздражители и реакции усвоения ритма при ритмической фотостимуляции; без признаков очаговой и пароксизмальной активности.

По результатам выполненной контрольной МРТ головного мозга от 19.09.2022, субкортикально, супра- и паравентрикулярно в белом веществе лобных, теменных и височных долей определяются множественные очаги глиоза округлой и неправильной формы, с нечеткими контурами, размером от 2 до 28 мм, сливающиеся между собой в перивентрикулярных отделах, без признаков перифокального отека (вероятнее все-

го, сосудистого генеза). Отмечаются расширенные щелевидные периваскулярные пространства вдоль пенетрирующих сосудов на уровне базальных ядер и в суправентрикулярном белом веществе. Боковые желудочки не расширены, асимметричные ($D<S$). Ширина III желудочка — 5 мм. Субарахноидальные пространства выражены неравномерно, расширены по конвексимальной поверхности всех долей, а также вдоль борозд мозжечка. Кроме того, выявлены очаговые изменения в левой височной доле, по признакам соответствующие кавернозной ангиоме (рис. 5).

Выраженность изменений белого вещества по шкале Fazekas оценена в 2/3 балла с учетом наличия частичного слипания очагов. Кроме того, при дополнительном анализе МР-изображений уточнена выраженность атрофических изменений вещества головного мозга с помощью полуколичественных шкал (рис. 6).

Для сравнительного анализа динамики цереброваскулярных и атрофических изменений были представлены также результаты МРТ головного мозга от 27.05.2017 (цель выполнения исследования в 2017 г. уточнить не удалось; рис. 7).

В связи с тем что ранее признаки очаговых изменений в левой височной доле не были выявлены на МР-изображениях, диагноз кавернозной ангиомы вызывал сомнения. Было высказано предположение, что пациент перенес лобарное внутричерепное кровоизлияние, подтвержденное при использовании режима susceptibility-weighted imaging (SWI; рис. 8).

Таким образом, выявлены изменения, являющиеся типичными нейровизуализационными маркерами для ЦАА. Однако полностью объяснить особенности клинических проявлений у пациента наличием изолированной ЦАА не представляется возможным. В целом, паттерн КН при ЦАА определяется локализацией и выраженностью структурных изменений мозговой ткани. Наличие нейродинамических нарушений является достаточно характерным, однако столь выраженные нарушения памяти первичного характера нетипичны. Нарушения семантической структуры речи могут быть объяснены локализацией геморрагии в височной доле доминантного полушария, однако явных анамнестических указаний на острое или подострое развитие этих симптомов не выявлено.

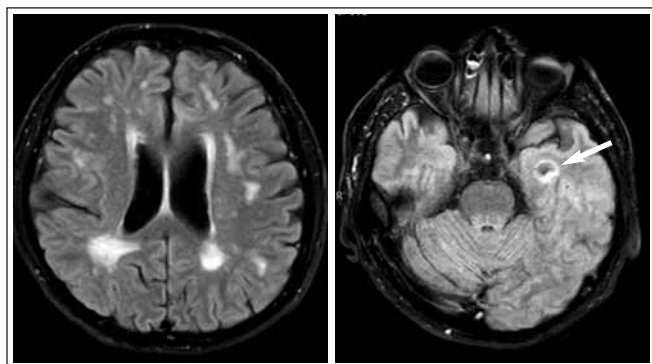


Рис. 5. МРТ головного мозга от 19.09.2022 (режим FLAIR), аксиальная плоскость.

Стрелкой указана «кавернозная ангиома»

Fig. 5. MRI of the brain dated September 19, 2022 (FLAIR mode), axial plane.

The arrow indicates a “cavernous angioma”

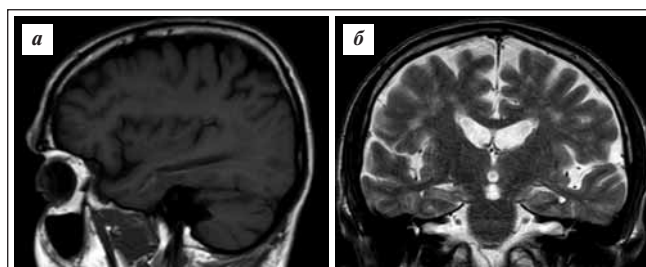


Рис. 6. МРТ головного мозга от 19.09.2022.

а — режим T1, сагиттальная плоскость: атрофия теменной коры (шкала Koedam — 1/2 балла); б — режим T2, корональная плоскость: атрофия височной коры [Шкала атрофии медиальных отделов височной доли (Medial Temporal Atrophy, MTA) — 1 балл справа, 2 балла слева]

Fig. 6. MRI of the brain dated September 19, 2022.

а — T1 mode, sagittal plane: atrophy of the parietal cortex (Koedam scale — 1/2 point); б — T2 mode, coronal plane: atrophy of the temporal cortex (Medial Temporal Atrophy Scale (MTA) — 1 point on the right, 2 points on the left)

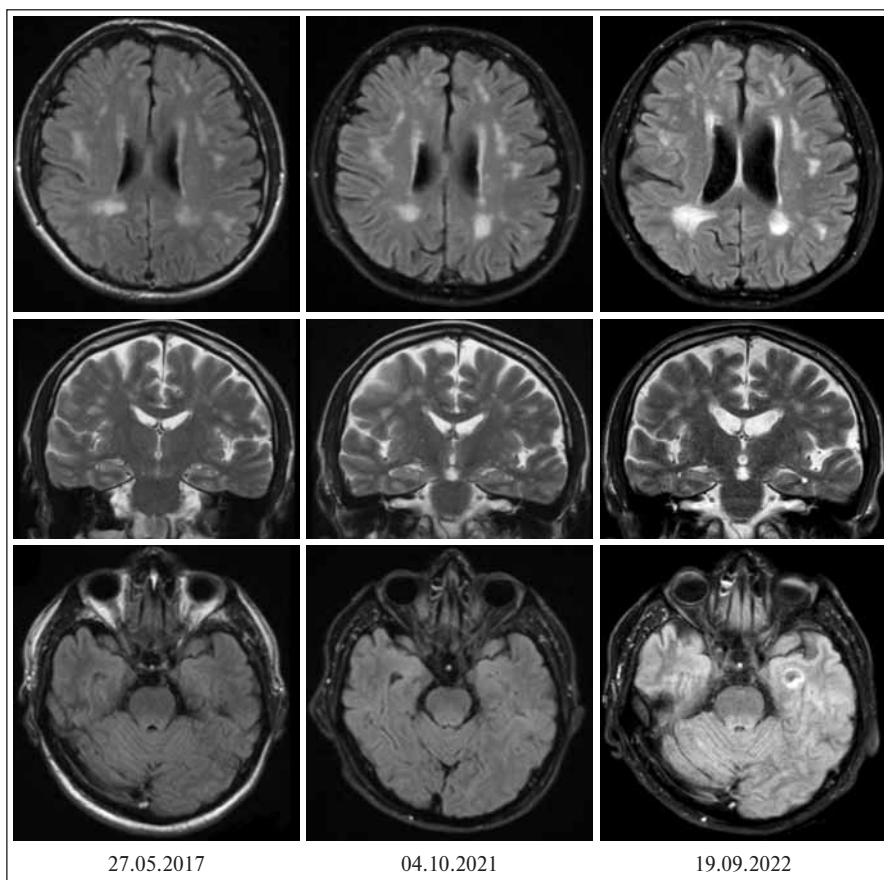


Рис. 7. МРТ головного мозга. 1-й ряд — режим FLAIR, аксиальная плоскость. Незначительная отрицательная динамика в виде увеличения объема и количества «сосудистых» очагов; 2-й ряд — режим T2, корональная плоскость. Появление признаков атрофии медиобазальных отделов височных долей головного мозга, атрофии гиппокампов; 3-й ряд — режим FLAIR, аксиальная плоскость. Отсутствие признаков кавернозной ангиомы в 2017 и 2021 гг.

Fig. 7. MRI of the brain. 1st row — FLAIR mode, axial plane. Slight negative dynamics in the form of an increase in the volume and number of “vascular” lesions; 2nd row — T2 mode, coronal plane. Appearance of signs of atrophy of the mediobasal parts of the temporal lobes of the brain, atrophy of the hippocampus; 3rd row — FLAIR mode, axial plane. No signs of cavernous angioma in 2017 and 2021

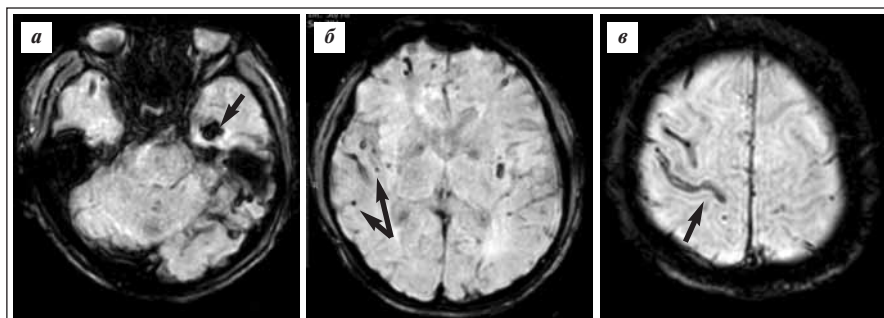


Рис. 8. МРТ головного мозга, режим SWI, аксиальная плоскость. а — лобарное внутримозговое кровоизлияние в левой височной доле; б — множественные лобарные микрокровоизлияния; в — корковый поверхностный гемосидероз (указаны стрелками)

Fig. 8. MRI of the brain, SWI mode, axial plane. а — lobar intracerebral haemorrhage in the left temporal lobe; б — multiple lobar microhaemorrhages; в — cortical superficial hemosiderosis (indicated by arrows)

Дополнительно была выполнена оценка метаболизма мозговой ткани с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ). Заключение: выявлен очаговый гипометаболизм в медиальном отделе левой височной доли, обусловленный последствиями внутримозговой геморрагии на фоне амилоидной ангиопатии. Очаговый гипометаболизм глюкозы в правой лобной доле, обусловленный последствиями геморрагии. Также выявлено диффузное снижение уровня потребления глюкозы в теменных и височных долях, а также заднем отделе правой поясной извилины, что является высокоинформативным маркером нейродегенеративных изменений альцгеймеровского типа (рис. 9) [13, 14].

Таким образом, на основании результатов клинко-нейропсихологического и нейровизуализационного обследования можно говорить о коморбидности патологий в виде сочетания ЦАА с БА и ЦВЗ.

Обсуждение

Важность своевременной диагностики ЦАА в первую очередь обусловлена высоким риском развития внутримозговых кровоизлияний, характеризующихся высокой смертностью (10–30%) и инвалидизацией. В связи с этим необходимо в «догеморрагическом» периоде заболевания иметь настороженность в отношении возможного наличия ЦАА у лиц пожилого возраста. Безусловно, ведущим направлением является выявление МР-маркеров заболевания. Однако в повседневной практической деятельности могут быть определенные сложности: не всегда применяются режимы, максимально точно выявляющие геморрагические изменения, а негеморрагические маркеры чаще расцениваются как признаки спорадической неамилоидной ангиопатии. Решение данной проблемы может заключаться в комплексном взаимодействии клиницистов с врачами-рентгенологами, а также тщательной оценке особенностей клинических проявлений. Поэтому выявление КН, учет выраженности и основных паттернов могут иметь важное значение.

Общий когнитивный профиль пациентов с ЦАА в большей степени напоминает профиль, наблюдаемый при классических сосудистых когни-

тивных нарушениях (СКН), чем при БА (дизрегуляторные нарушения и нарушение скорости обработки информации при относительно сохранной эпизодической памяти). Безусловно, важное значение в развитии КН имеют острые геморрагические события, однако в ряде исследований показано, что снижение когнитивных функций при ЦАА может предшествовать острому геморрагическому событию [15, 16]. Таким образом, КН могут как являться результатом крупных внутримозговых кровоизлияний (аналог постинсультного геморрагического варианта СКН), так и формироваться при повреждении небольших, когнитивно значимых зон (стратегический вариант СКН), включая церебральные микрокровоизлияния и ишемические поражения белого вещества, приводящие к повреждению подкорково-корковых связей. В последнем случае паттерн КН является более однородным и представлен преимущественно нейродинамическими нарушениями, и в первую очередь снижением скорости восприятия. Также достаточно характерными являются дизрегуляторные и зрительно-пространственные нарушения [17]. Таким образом, так же как и для СКН, необходимо установить наличие причинно-следственных связей, которые могут быть доказаны хронологической зависимостью появления КН после острого геморрагического события, но чаще определяются соответствием между выраженностью и паттерном КН и выраженностью и локализацией структурных изменений головного мозга. При этом анализ непосредственного влияния ЦАА на когнитивные функции часто затруднен из-за сосуществования БА и других возрастных патологий (например, спорадической неамилоидной микроангиопатии).

При сочетании ЦАА и БА когнитивный профиль становится более полимодальным, как правило, начинают преобладать мнестические нарушения при отчетливых, но менее выраженных нейродинамических и дизрегуляторных нарушениях. В целом нейропсихологический профиль соответствует КН при сочетании БА и цереброваскулярной патологии (смешанная деменция).

Важно подчеркнуть, что сочетании этих состояний является не просто комбинацией патоморфологических и клинических признаков. Безусловно, имеют место и общие звенья патогенеза, и взаимоотягощающий эффект патологических процессов.

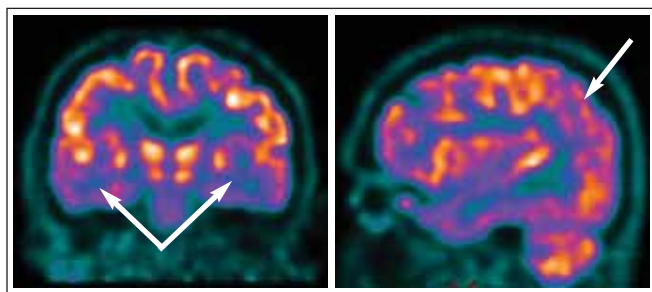


Рис. 9. ПЭТ головного мозга. Диффузное снижение уровня потребления глюкозы в теменных и височных долях (стрелки)

Fig. 9. PET scan of the brain. Diffuse decrease in glucose consumption in the parietal and temporal lobes (arrows)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

В этом контексте ЦАА может рассматриваться как первое звено патогенеза, объединяющего патологический амилоидоз, гипоперфузию и нейродегенерацию. ЦАА возникает в результате хронического дегенеративного процесса, при котором в паренхиматозных артериолах происходит прогрессирующая потеря гладкомышечных клеток с одновременным накоплением в средней (tunica media) и наружной (адвентиция, tunica adventitia) оболочках сосудистой стенки эозинофильного гиалинового материала, в основном состоящего из более растворимого Аβ40 [8, 18]. Аβ40 проявляет высокую токсичность по отношению к перичитам, которые, в свою очередь, важны для работы гематоэнцефалического барьера, поддержания базальной мембраны и играют ключевую роль в функционировании нейроваскулярной единицы [19]. Накопление амилоида приводит к вторичным васкулопатическим изменениям, в том числе фибриноидному некрозу, потере гладкомышечных клеток, утолщению сосудистой стенки, образованию микроаневризм и нарушению периваскулярного транспорта [20, 21].

Таким образом, аккумуляция бета-амилоида способствует развитию нарушения структурной целостности и повышению ломкости сосудистой стенки, увеличивая риск кровоизлияний, а также вследствие микроокклюзии вызывает гипоперфузию, ишемию и гипоксию мозговой ткани. Синергизм между накоплением амилоида и цереброваскулярной патологией может инициировать дальнейшую дисфункцию нейронов и нейродегенерацию [22].

Данные представления о перекрывающихся механизмах нарушения мозговой перфузии и нейродегенерации при патологии малых сосудов хорошо коррелируют с концепцией роли состояния лимфатической системы мозга в развитии БА. За последнее десятилетие сформировалось представление о том, что целостность церебральных микрососудов имеет решающее значение не только для обеспечения необходимого уровня перфузии мозговой ткани, но и для выведения ряда патологических белков, включая бета-амилоид, из интерстициальной жидкости головного мозга, поскольку эти молекулы проникают из головного мозга в периваскулярную дренажную систему и системный лимфатический кровоток [23, 24]. В таком случае ЦАА, с одной стороны, может выступать в качестве причины недостаточности периваскулярного транспорта, а с другой — рассматриваться как предиктор или даже триггер нейродегенеративных изменений. В англоязычной литературе даже предложено сравнивать отложение амилоида в стенках сосуда с «канарейкой в угольной шахте» (as a canary in a coal mine), как сигнал о повреждении периваскулярного дренажа [25].

Взаимосвязь между ЦАА и БА показана в том числе и в отношении количества амилоидных (нейритических) бляшек и нейрофибриллярных клубков. На основании изучения секционного материала показано, что при ЦАА уровень накопления амилоида и тау-протеина более чем в два раза выше, чем в контрольной группе [26]. Таким образом, подтверждается синергизм накопления амилоида и нарушений церебральной перфузии в отношении развития и прогрессирования нейродегенеративных изменений и присущих им КН. Очевидно, что ЦАА является лишь одним из вариантов сосудистых заболеваний, способствующим

щих развитию деменции. Другие варианты поражения сосудов, в частности атеросклероз и артериосклероз, также часто сочетаются с БА [2]. И если раньше существовало очевидное представление, что патология сосудов приводит к цереброваскулярным изменениям, а БА — к нейродегенеративным, то теперь эти взаимосвязи представляются гораздо более сложными. Недавние достижения в разработке биомаркеров амилоидоза, таупатии, нейродегенерации, в изучении заболеваний малых сосудов и связанных с ними процессов, таких как нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, оксидантный стресс, в перспективе должны прояснить роль и место сосудисто-нейродегенеративного взаимодействия.

Согласно современным тенденциям, диагностика БА не может считаться достоверной без подтверждения наличия патологического амилоидоза с использованием лабораторных и нейровизуализационных биомаркеров [27]. Исследование уровней бета-амилоида 42 (A β 42), соотношения A β 40/A β 42, фосфорилированного и общего тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) имеет ведущее значение в диагностике БА, в том числе и на недементной стадии [28]. Типичный паттерн при БА характеризуется снижением содержания A β 42 и увеличением уровней общего и фосфорилированного тау-протеина [29]. Изменение соотношения тау-протеин/A β 42 (так называемый коэффициент нейродегенерации) более информативно, чем изменения отдельных биомаркеров [30, 31]. Изменение лабораторных биомаркеров коррелирует с данными визуализации церебрального амилоидоза с помощью ПЭТ с использованием лигандов амилоида, которая представляет собой самый точный метод оценки БА, но применяется в основном в научных целях [27, 28].

В связи с данными, полученными группой экспертов Американского Национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Ассоциации по изучению БА (AA), в 2011 г. было предложено более четко разграничивать клинические проявления, патоморфологические и патофизиологические процессы, лежащие в их основе. Было постулировано, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях. Таким образом, в дополнение к определениям клинически вероятной и клинически возможной БА, используемым до сих пор, добавлены критерии диагностики этих форм с исследованием биомаркеров [32].

В 2018 г. та же инициативная группа исследователей (NIA-AA) предложила по-новому взглянуть на прогрессирование патофизиологических процессов при доклинической БА с позиции нейробиологии. Исследователи предлагают при постановке диагноза учитывать три составляющие патогенеза БА: А (амилоидоз), Т (таупатия) и N (нейродегенерация). При этом верификация амилоидоза и таупатии осуществляется с помощью исследования ликвора и применения ПЭТ с лигандами амилоида и тау-протеина, а верификация нейродегенерации — с помощью МРТ и ПЭТ с 18F-ФДГ. Например, пациент с продромальной БА должен иметь фенотип A⁺T⁻N⁻ (есть признаки амилоидоза, но нет признаков таупатии и нейродегенерации), а пациент с манифестной БА будет иметь фенотип A⁺T⁺N⁺ (имеет признаки амилоидоза, таупатии, нейродегенерации) [33].

Таким образом, если ранее диагноз БА можно было точно поставить только при аутопсии, а прижизненно следовало использовать термины «возможная БА» и «вероятная БА», то в настоящее время точный диагноз может быть поставлен прижизненно по данным биомаркеров БА [33].

С появлением в России систем оценки биомаркеров WC (Elecsys CSF от компании Roche) на бета-амилоид и тау-протеины (общий и фосфорилированный) стало возможным внедрение системы точной и ранней диагностики БА в клиническую практику [27].

Безусловно, учитывая патогенез ЦАА, исследование биомаркеров может быть также достаточно информативным, хотя число исследований значительно уступает исследованиям при БА. Тем не менее на сегодняшний день установлено, что при ЦАА в ЦСЖ снижается уровень как A β 42, так и A β 40, причем именно последний показатель является более специфичным. Кроме того, как правило, не наблюдается выраженного повышения уровней общего и фосфорилированного тау-белка, что позволяет дифференцировать ЦАА от патологии альцгеймеровского типа [34]. Возможности применения ПЭТ с лигандами амилоида для диагностики ЦАА ограничены из-за низкой специфичности метода [8].

Ряд сложностей возникает при проведении дифференциальной диагностики между ЦАА и спорадической неамилоидной микроангиопатией, так как оба патологических процесса обнаруживаются преимущественно в сосудах малого калибра разных отделов головного мозга. В отличие от ЦАА, при которой обычно поражаются мелкие кортикальные и лептоменингеальные сосуды, при спорадической неамилоидной микроангиопатии преимущественно поражаются мелкие перфорирующие концевые артерии подкорковых образований и глубоких слоев белого вещества [35].

Это обуславливает локализацию геморрагических осложнений — спорадическая неамилоидная микроангиопатия обычно связана с церебральными микрокровоизлияниями и спонтанными внутримозговыми кровоизлияниями в глубоких отделах головного мозга (например, в базальных ганглиях, таламусе и стволе мозга), тогда как ЦАА характеризуется долевыми церебральными микрокровоизлияниями и спонтанными внутримозговыми кровоизлияниями, а также корковым поверхностным сидерозом. Дополнительным дифференциальным признаком может служить оценка негеморрагических нейровизуализационных маркеров. Для спорадической неамилоидной ангиопатии характерны наличие лакун, часто асимптомных, в базальных ганглиях или глубоком белом веществе и расширение периваскулярных пространств соответствующей локализации.

Так как ЦАА, БА и спорадическая неамилоидная ангиопатия могут сосуществовать в различных комбинациях и разной степени выраженности, учет доступных клинических и нейровизуализационных маркеров может помочь скорректировать проводимую терапию [8].

Заключение

Современный уровень развития диагностических технологий позволяет по-новому взглянуть на ранее казавшиеся догмой утверждения о прямой связи некоторых выявляемых морфологических изменений и клинических проявлений. Патофизиологические реакции, происходящие в «по-

жилом» головном мозге, часто представляют собой сложнейший многоуровневый и многоэтапный процесс, выходящий далеко за пределы одной нозологической формы. Оценка когнитивных функций, изучение особенностей когнитивного профиля сегодня могут существенно дополнить арсенал невролога и помочь в топической и нозологической диагностике. Достижения в области нейровизуализации позволяют выявлять ЦАА еще до значимого геморрагического события и индивидуально подходить к оценке риска и поль-

зы применения препаратов первичной и вторичной профилактики инсульта. Это диктует целесообразность и необходимость обязательного включения в алгоритм нейровизуализационного обследования режима T2* (SWI), поскольку выявляемые геморрагические маркеры могут быть предикторами церебральных макрокровоточиваний и прогрессирования ЦВЗ. Постоянный контроль сосудистых факторов риска потенциально может замедлить прогрессирование таких заболеваний и является строго обязательным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2016 Mar;36(2):281-8. doi: 10.1007/s10571-016-0334-7. Epub 2016 Apr 19.
- Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2016 Aug;15(9):934-43. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1. Epub 2016 Jun 14.
- Biessels GJ. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and dementia: lump, split or integrate? *Brain*. 2022 Aug 27;145(8):2632-4. doi: 10.1093/brain/awac228
- Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jan;16(1):30-42. doi: 10.1038/s41582-019-0281-2. Epub 2019 Dec 11.
- Keage HA, Carare RO, Friedland RP, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009 Jan 13;9:3. doi: 10.1186/1471-2377-9-3
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002 May;109(5-6):813-36. doi: 10.1007/s007020200068
- Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, et al. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2022 Jan;18(1):10-28. doi: 10.1002/alz.12366. Epub 2021 May 31.
- Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1829-50. doi: 10.1093/brain/awx047
- Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491-7. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.016990. Epub 2018 Jan 15.
- Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*. 2022 Aug;21(8):714-25. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00208-3
- Новосадова ОА, Кулеш АА, Григорьева ВН. Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии: на пути к Бостонским критериям 2.0. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):4-13. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13
- [Novosadova OA, Kulesh AA, Grigoryeva VN. Diagnostics of cerebral amyloid angiopathy: the way to Boston criteria 2.0. *Rossiiskii neurologicheskii zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2020;25(5):4-13. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13 (In Russ.)].
- Di Stefano F, Epelbaum S, Coley N, et al; GuidAge study group. Prediction of Alzheimer's Disease Dementia: Data from the GuidAge Prevention Trial. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(3):793-804. doi: 10.3233/JAD-150013
- Емелин АЮ, Одинак ММ, Труфанов ГЕ и др. Возможности позитронной эмиссионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике деменций. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2010;4(32):46-51.
- [Emelin AYU, Odnak MM, Trufanov GE, et al. Possibilities of positron emission computed tomography in the differential diagnosis of dementia. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;4(32):46-51 (In Russ.)].
- Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol*. 2016 Oct/Dec;31(4):205-15. doi: 10.11138/fneur/2016.31.4.205
- Cordonnier C, Leys D, Dumont F, et al. What are the causes of pre-existing dementia in patients with intracerebral haemorrhages? *Brain*. 2010 Nov;133(11):3281-9. doi: 10.1093/brain/awq246. Epub 2010 Sep 17.
- Xiong L, Reijmer YD, Charidimou A, et al. Intracerebral hemorrhage and cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1862(5):939-44. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.12.011. Epub 2015 Dec 12.
- Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, et al. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2015 Jan;138(Pt 1):179-88. doi: 10.1093/brain/awu316. Epub 2014 Nov 2.
- Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x
- Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014 Apr 3;508(7494):55-60. doi: 10.1038/nature13165. Epub 2014 Mar 26.
- Love S, Chalmers K, Ince P, et al. Development, appraisal, validation and implementation of a consensus protocol for the assessment of cerebral amyloid angiopathy in post-mortem brain tissue. *Am J Neurodegener Dis*. 2014 Mar 28;3(1):19-32. Erratum in: *Am J Neurodegener Dis*. 2015;4(2):49.
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
- [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11 (In Russ.)].
- Араблинский АВ, Макотрова ТА, Левин ОС. Церебральные микрокровоизлияния при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(7-2):45-52.
- [Arablinskii AV, Makotrova TA, Levin OS. Cerebral microbleeds in cerebrovascular and neurodegenerative diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(7-2):45-52 (In Russ.)].
- Лобзин ВЮ, Колмакова КА, Емелин АЮ, Лапина АВ. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;1(65):230-6.
- [Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYU, Lapina AV. The glymphatic system of the brain and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2019;1(65):230-6 (In Russ.)].

24. Carare RO, Kalaria R. Cerebrovascular pathology: the dark side of neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):641-3. doi: 10.1007/s00401-016-1573-x
25. Keable A, Fenna K, Yuen HM, et al. Deposition of amyloid β in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2016 May;1862(5):1037-46. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.024. Epub 2015 Aug 29.
26. Rabin JS, Nichols E, La Joie R, et al. Cerebral amyloid angiopathy interacts with neuritic amyloid plaques to promote tau and cognitive decline. *Brain.* 2022 Aug 27;145(8):2823-33. doi: 10.1093/brain/awac178
27. Парфенов ВА, Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. 156 с. [Parfenov VA, Koberskaya NN. *Bolezni' Al'tsgeymera* [Alzheimer's disease]. Moscow: IMA-PRESS; 2022. 156 p. (In Russ.)].
28. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.
29. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Emelin A Yu, Lobzin V Yu, Vorobyov SV. *Kognitivnyye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachey* [Cognitive impairment: a guide for clinicians]. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)].
30. Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(11):72-9. doi: 10.17116/jnevro201511511172-79 [Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(11):72-9. doi: 10.17116/jnevro201511511172-79 (In Russ.)].
31. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018 Dec;284(6):643-63. doi: 10.1111/joim.12816. Epub 2018 Aug 19.
32. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
33. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
34. Theodorou A, Tsantali I, Kapaki E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and apolipoprotein E genotype in cerebral amyloid angiopathy. A narrative review. *Cereb Circ Cogn Behav.* 2021 Mar 21;2:100010. doi: 10.1016/j.cccb.2021.100010
35. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016 Jan;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.07.2023/13.10.2023/15.10.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Ефимцев А.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Воробьев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>

Транзиторная глобальная амнезия как клиническое проявление одностороннего инфаркта гиппокампа. Описание клинического случая



Мартынова О.О., Захаров В.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) — это редкий симптомокомплекс, который проявляется кратковременным приступом выраженной фиксационной, антероградной и ретроградной амнезии. Распространенность ТГА увеличивается с возрастом. К факторам риска данного заболевания можно отнести физическое перенапряжение, сильный эмоциональный стресс, контакт с холодной или горячей водой, переохлаждение, боль. При постановке диагноза ТГА придерживаются критериев Каплана и Ходжеса—Варлоу, согласно которым для ТГА характерно: полное регрессирование мнестических нарушений в течение 24 ч; отсутствие других неврологических и когнитивных нарушений; отсутствие предшествовавших приступу травм головы или судорожных приступов. В случаях, когда клиническая картина ТГА не соответствует критериям заболевания, следует проводить дифференциальную диагностику, в первую очередь с ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне и транзиторной эпилептической амнезией. При подтверждении острой ишемии по результатам МРТ головного мозга необходимо проводить дальнейшее комплексное диагностическое обследование с целью установления подтипа острого нарушения мозгового кровообращения и осуществления дальнейшей адекватной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В случае установления некардиоэмболического типа инсульта важнейшее значение имеет дезагрегантная терапия. Представлен клинический случай пациентки с левосторонним инфарктом гиппокампа, клинически проявившимся ТГА.

Ключевые слова: односторонний инфаркт гиппокампа; транзиторная глобальная амнезия; вторичная профилактика ишемического инсульта; дипиридамола.

Контакты: Ольга Олеговна Мартынова; oia@yandex.ru

Для ссылки: Мартынова ОО, Захаров ВВ. Транзиторная глобальная амнезия как клиническое проявление одностороннего инфаркта гиппокампа. Описание клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):95–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-95-100

Transient global amnesia as a clinical manifestation of unilateral hippocampal infarction. Case report

Martynova O.O., Zakharov V.V.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Transient global amnesia (TGA) is a rare symptom complex characterized by a brief episode of severe fixation, anterograde and retrograde amnesia. The prevalence of TGA increases with age. Risk factors for this disease include physical overexertion, severe emotional stress, exposure to cold or hot water, hypothermia and pain. The diagnosis of TGA is based on the Kaplan and Hodges—Warlow criteria, according to which TGA is characterized by: complete resolution of mnemonic disturbances within 24 hours; absence of other neurological and cognitive impairments; absence of previous head trauma or seizures. In cases where the clinical picture of TGA does not meet the criteria for the disease, a differential diagnosis should be performed, especially with cases of ischemic stroke in the vertebrobasilar region and transient epileptic amnesia. If acute ischemia is confirmed by the brain MRI results, further comprehensive diagnostic investigation must be performed to determine the subtype of acute cerebrovascular accident with further appropriate secondary prevention of cardiovascular complications. If a non-cardioembolic stroke type is identified, antiplatelet therapy has a crucial role. The clinical case of a patient with a left-sided hippocampal infarction clinically manifested by a TGA is presented.

Keywords: unilateral hippocampal infarction; transient global amnesia; secondary prevention of ischemic stroke; dipyridamole.

Contact: Olga Olegovna Martynova; oia@yandex.ru

For reference: Martynova OO, Zakharov VV. Transient global amnesia as a clinical manifestation of unilateral hippocampal infarction. Case report. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):95–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-95-100

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) — это симптомокомплекс, характеризующийся внезапным развитием антероградной и ретроградной амнезии продолжительностью до 24 ч на фоне ясного сознания и без нарушения других неврологических функций. При этом состоянии, несмотря на дезориентацию по отношению к текущим обстоятельствам, больные полностью ориентируются в собственной личности [1]. Согласно эпидемиологическим данным, ТГА чаще встречается среди пациентов среднего и пожилого возраста. Ежегодная заболеваемость ТГА составляет 3,4–10,4 на 100 тыс. человек и увеличивается до 23,5 на 100 тыс. среди лиц старше 50 лет [2–5]. Повторные приступы возникают редко, менее чем в 2,9–23,8% случаев [4], однако у пациентов с мигренью риск рецидива ТГА несколько выше [6].

К факторам, провоцирующим ТГА, относятся: физическое перенапряжение, сильный эмоциональный стресс, переохлаждение, контакт с холодной или горячей водой, боль [1, 7]. Связь ТГА и переохлаждения подтверждается «сезонностью» данного заболевания. Согласно исследованию, проведенному в Восточной Финляндии, наибольшее число случаев ТГА приходится на декабрь [7]. Наличие сезонных колебаний заболеваемости ТГА также подтверждается исследователями из Израиля и Италии, где ТГА чаще возникали зимой или ранней весной [8, 9].

Предполагается несколько вероятных патогенетических механизмов развития ТГА. Наиболее часто ТГА связана с нарушением кровотока в артериальном или венозном русле, включая фокальную артериальную ишемию. Обсуждаются также эпилептические механизмы, нейрохимические изменения и связь с мигренью.

Для постановки диагноза ТГА используются критерии Каплана [10] и Ходжеса—Варлоу [11]:

- острое начало антероградной амнезии;
- продолжительность от 1 до 24 ч;
- отсутствие очаговой неврологической симптоматики и иных (кроме нарушений памяти) когнитивных нарушений;
- отсутствие нарушения сознания или дезориентации в собственной личности;
- отсутствие в анамнезе травмы или эпилепсии.

Клинические симптомы, выходящие за рамки изолированного нарушения памяти, с антеро- и ретроградной амнезией, а также сочетающиеся с общемозговой симптоматикой или другими соматическими синдромами (например, сонливость, сильная головная боль, рвота, спутанность сознания, лихорадка и т. д.), или неполный регресс амнезии после 24 ч свидетельствуют против ТГА и требуют дифференциальной диагностики. В первую очередь при атипичной клинической картине острой амнезии и/или при сопутствующей очаговой неврологической симптоматике необходимо исключить ишемический инсульт (ИИ) в вертебробазилярном бассейне с поражением гиппокампа. Во-вторых, для последующего ведения пациента очень важно дифференцировать ТГА с транзиторной эпилептической амнезией [1, 12]. Во время транзиторной эпилептической амнезии люди также могут выполнять сложные действия (например, писать, звонить по телефону) и задавать повторяющиеся вопросы. Однако при выполнении электроэнцефалографии (ЭЭГ) в межприступный период удается зарегистрировать патологическую эпилептиформную активность,

в анамнезе часто имеются указания на фокальные припадки с нарушением осознанности или иные виды эпилептических приступов. Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями (например, черепно-мозговой травмой, интоксикацией, гипогликемией и т. д.), которые приводят к острому нарушению памяти, в большинстве случаев не представляет труда с учетом имеющихся клинических или анамнестических данных.

При постановке диагноза ТГА необходимы дополнительные инструментальные методы, прежде всего для исключения альтернативных диагнозов. Как правило, в первую очередь клиницисты прибегают к использованию нейрорадиологических исследований — компьютерной рентгеновской (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга. Результаты КТ головного мозга, как правило, не выявляют патологических изменений. По данным МРТ часто, но не всегда наблюдается гиперинтенсивный сигнал на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI), а иногда и на T2-, FLAIR-изображениях в области одного (обычно левого) или обоих гиппокампов. Вышеописанные изменения на МРТ расцениваются как зоны инфаркта головного мозга в острой фазе [13, 14].

Представляем клинический случай левостороннего инфаркта гиппокампа с клинической картиной ТГА.

Пациентка Е., 72 лет, обратилась за амбулаторной помощью в связи с эпизодом «потери» памяти продолжительностью до 12 ч.

Со слов родственников и самой пациентки, вечером 19.09.2023 около 18:00, вернувшись домой из магазина с тяжелыми покупками, резко почувствовала боль в поясничной области справа (до 7–8 баллов по визуальной аналоговой шкале боли). Позвонила дочери, сообщила о своем плохом самочувствии, попросила приехать. В дальнейшем, со слов дочери, у пациентки возникло значительное нарушение памяти на текущие события: пациентка не запоминала, что ей говорят, постоянно переспрашивала, задавала одни и те же вопросы, была крайне взволнована происходящим, не могла назвать текущую дату, однако узнавала родных, в собственной личности была ориентирована правильно. При измерении артериального давления (АД) выявлено его повышение до 220/110 мм рт. ст. После приема 1 таблетки (25 мг) капторила под язык АД уменьшилось до 170/90 мм рт. ст. Пациентка самостоятельно приняла успокоительный травяной сбор и уснула. Проснувшись утром 20.09.2023, случившееся с 19 по 20 сентября вспомнить не могла, все события, произошедшие до 19 сентября, помнила отчетливо.

Анамнез жизни: раннее развитие без особенностей. В молодом возрасте страдала эпизодической мигренью с редкими приступами. В течение последних нескольких лет отмечала эпизодическое повышение АД до 150/90 мм рт. ст., однако существенного значения этому не предавала, регулярную антигипертензивную терапию не принимала, у врачей не наблюдалась.

Проживает с мужем, социально-бытовые условия удовлетворительные. Имеет взрослую дочь. Отношения в кругу семьи ровные. Наличие какой-либо психотравмирующей ситуации отрицает. Однако всегда считала себя излишне эмоциональной, тревожной, склонной принимать все происходящее «близко к сердцу». Никогда не курила, алкоголем не злоупотребляет.

Наследственный анамнез: мать и отец пациентки страдали гипертонической болезнью. Деменции, когнитивных или поведенческих расстройств, со слов пациентки, ни у кого из родственников не отмечалось.

При осмотре: рост — 165 см, масса тела — 72 кг, индекс массы тела — 26,4 кг/м² (избыточная масса тела). Физикальный осмотр по органам и системам не выявил клинически значимой патологии.

В неврологическом статусе: черепные нервы интактны. Парезов нет, сухожильные рефлексы с акцентом справа, D>S, положительный верхний рефлекс Россолимо, других патологических пирамидных знаков нет. Мышечный тонус в норме. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, независимо от закрывания глаз. В позе Ромберга несколько неустойчива. Походка — без особенностей. Функции тазовых органов не нарушены.

Нейропсихологическое исследование проведено после выхода из острого эпизода. Пациентка контактна, несколько взволнована произошедшим, правильно ориентирована в месте и времени, собственной личности.

Монреальский когнитивный тест (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — 26 баллов (не вспомнила два слова из пяти, не назвала одно животное, в тесте на беглость речи назвала 10 слов). Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — 28 баллов (неправильно выполнила рисунок с пятиугольниками, одна ошибка при счете). По данным теста «12 слов», память нарушена в легкой степени: при непосредственном воспроизведении самостоятельно вспомнила только пять слов, но с помощью подсказок припомнила еще шесть. После отвлечения внимания на 3 мин самостоятельно вспомнила четыре слова, с помощью подсказок — еще шесть, одно постороннее влечение. Кроме того, отмечалось снижение зрительной памяти по данным теста Бентона (из 15 изображений правильно запомнила только девять).

Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе, отмечается нарушение управляющей функции (контроль): тест прокладывания маршрута, часть А — 22 с, часть Б — 112 с; тест Струпа, часть А — 11 с, часть Б — 15 с, часть С — 36 с, тест символично-цифрового кодирования — 37 символов за 90 с, что выходит за допустимые нормативы (норма — не менее 45 символов).

Речь не нарушена, хотя обращает на себя внимание снижение фонематической беглости речи (смогла назвать только 10 слов на букву «С»), при сохранности семантической памяти (17 слов в пробе с называнием животных). В Бостонском тесте называния из 40 изображений назвала 37 предметов верно с помощью четырех фонематических и трех категориальных подсказок. Тест рисования часов выполнила с неточностями — 8 баллов, но способна точно узнавать время по часам со стрелками. Тест ориентации линий Бентона выполнила с тремя ошибками,

также в КШОПС выполнила рисунок пятиугольников неверно, что свидетельствует о некоторых зрительно-пространственных нарушениях.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии: тревога — 9 баллов, депрессия — 2 балла; по шкале депрессии Бека — 4 балла, что отражает субклинический уровень тревоги.

МРТ головного мозга от 21.09.2023 (рис. 1, 2): исследование выполнено в сагиттальной, фронтальной и аксиальной проекциях в режиме T1- и T2-, FLAIR-, SWI-, DWI-взвешенных изображений. В области передних отделов левого гиппокампа выявлены три зоны ограниченной перфузии (DWI), гиперинтенсивные на T2-, FLAIR-изображениях, диаметром от 7 до 10 мм. Так, в режимах T2, FLAIR выявлены зоны гиперинтенсивного сигнала в белом веществе обоих полушарий (Fazecas II). Заключение: МРТ-картина множественных супра- и инфратенториальных зон лейкоареоза (Fazecas II) с наличием лакунарных очагов подострой ишемии в левой височной доле (передние отделы тела левого гиппокампа).

Компьютерная ЭКГ от 15.10.2023: умеренные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга регуляторного и ирритативного характера на фоне дисфункции срединных мозговых образований (на диэнцефальном уровне). Косвенные признаки легкой вовлеченности структур задних отделов полушарий. Нагрузочные пробы подчеркивают указанные явления. Реактивность конвексительной коры на афферентные раздражители ослаблена. При проведении ЭЭГ данных, свидетельствующих о наличии типичной эпилептиформной активности, фокальном замедлении корковой ритмики, не получено.

Учитывая жалобы и анамнестические сведения, данные неврологического осмотра, нейропсихологического тестирования, результаты МРТ головного мозга и ЭЭГ, пациентке установлен диагноз: ИИ (инфаркт головного мозга) в вертебробазилярном бассейне от 19.09.2023. Синдром транзиторной глобальной амнезии.

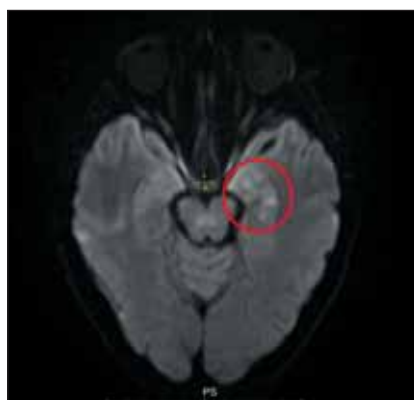


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Е. от 21.09.2023. В режиме DWI определяется зона ограничения диффузии в области левого гиппокампа (обведена)
Fig. 1. MRI of the brain of patient E. dated September 21, 2023. In DWI mode, a zone of restricted diffusion in the area of the left hippocampus can be seen (circled)

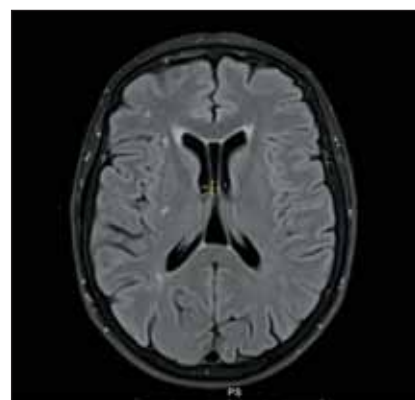


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Е. от 21.09.2023. В режиме FLAIR определяются зоны гиперинтенсивного сигнала в белом веществе полушарий (лейкоареоза), Fazecas II
Fig. 2. MRI of the brain of patient E. dated September 21, 2023. In FLAIR mode, zones with hyperintense signal in the white matter of the hemispheres (leukoaraiosis) are detected, Fazecas II

Для уточнения патогенетического варианта ИИ, подбора правильной базисной терапии с целью вторичной профилактики повторного острого нарушения мозгового кровообращения пациентке выполнено комплексное обследование.

Общие анализы крови и мочи — в рамках референсных значений. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня общего холестерина (7,55 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (4,97 ммоль/л), глюкозы натощак (6,82 ммоль/л). Для уточнения нарушений углеводного обмена выполнен тест толерантности к глюкозе: уровень гликемии натощак составил 6,26 ммоль/л, после нагрузки — 7,06 ммоль/л.

Фолиевая кислота — 11,42 нг/мл. Витамин B_{12} — 388,9 пмоль/л. Тиреотропный гормон 1,22 — мЕД/л. Коагулограмма, биохимические тесты с целью диагностики антифосфолипидного синдрома — без патологических отклонений.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовая брадикардия 58–59 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца.

Эхокардиография: показатели сократимости и размеры камер сердца в пределах нормы. Начальные признаки снижения диастолической функции левого желудочка. Уплотнение створок и кольца митрального клапана. Митральная регургитация 2-й степени. Склерозирование стенок аорты, уплотнение створок аортального клапана. Ложная хорда в полости левого желудочка.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий: толщина комплекса интима—медиа — 0,8–0,9 мм, дифференцировка на слои сохранена. Эхографические признаки без выраженной структурной патологии; данных, свидетельствующих о наличии атеросклеротических бляшек, не получено, позвоночные артерии достаточного диаметра, ход в костных каналах поперечных отростков позвонков умеренно непрямолинейный.

Триплексное сканирование вен нижних конечностей: признаков тромбоза подкожных и глубоких вен обеих нижних конечностей на момент осмотра не выявлено.

Суточное мониторирование АД: за время суточного мониторирования АД в активный период времени регистрировалась стойкая артериальная гипертензия за счет подъема систолического АД, умеренная артериальная гипертензия за счет подъема диастолического АД. Среднедневное АД — 158/85 мм рт. ст.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: диагностически значимых нарушений ритма, изменений сегмента ST не выявлено. Показатели вариабельности сердечного ритма в пределах нормы.

Таким образом, у пациентки выявлены следующие факторы риска: гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени (впервые выявленная), риск сердечно-сосудистых осложнений высокий; дислипидемия; нарушение гликемии натощак. Наиболее вероятен лакунарный подтип ИИ (по TOAST) [15].

Назначена терапия: лозартан 50 мг утром, розувастатин 20 мг вечером, ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером, дипиридамол (Курантил) 75 мг 3 раза в сутки, метформин 1000 мг на ночь. Проведена беседа о коррекции образа жизни, диете, необходимости постоянного приема антигипертензивной терапии, контроля АД и сердечного ритма, уровня гликемии, липидного спектра.

Обсуждение

Наличие у пациентки ТГА установлено на основании характерной клинической картины, соответствующей критериям Каплана [10] и Ходжеса—Варлоу [11]: острое начало, выраженные нарушения кратковременной памяти (антероградная амнезия) длительностью до 12 ч, отсутствие другой неврологической и общесоматической симптоматики. В качестве провоцирующих факторов у данной пациентки можно отметить наличие физической нагрузки (возвращалась домой с тяжелыми покупками), наличие болевого синдрома (вероятнее всего, неспецифического характера), а также личностные особенности пациентки (тревожность, склонность к катастрофизации).

Как известно, в формировании кратковременной памяти ключевое значение имеет так называемый «круг Пейпеца», который берет свое начало от гиппокампов, далее нервные волокна идут через ядро перегородки к сосцевидным телам, затем к переднему унилатеральному ядру таламуса, потом, перейдя в поясную извилину лобной доли, возвращаются в гиппокамп, завершая круг. В формировании памяти участвуют все структуры «круга Пейпеца», поэтому даже одностороннее поражение может привести к клинически значимым проявлениям. Анализируя взаимосвязь между локализацией поражения по данным МРТ головного мозга и клинической картиной, мы отметили соответствие между нарушением памяти на слова и патологическими очагами в левом гиппокампе [16], в то время как правостороннее поражение гиппокампа характеризуется кратковременной топографической амнезией [17, 18]. Таким образом, выявленные зоны патологического сигнала в области левого гиппокампа на МРТ головного мозга (см. рис. 1) в нашем клиническом примере могут объяснить клиническую картину.

Учитывая проявления заболевания и данные нейровизуализации, состояние пациентки было расценено как ИИ в вертебробазилярном бассейне. Принимая во внимание размеры зоны ишемии по данным МРТ головного мозга — до 15 мм в диаметре, а также наличие у пациентки ранее не леченной гипертонической болезни, был установлен лакунарный подтип ИИ согласно критериям TOAST [15].

Ввиду полной обратимости симптоматики, позднего обращения пациентки (более нескольких суток с момента развития заболевания) проведение тромболитической терапии не рассматривалось.

Дальнейшая тактика ведения пациентки была направлена на выявление и коррекцию имеющихся факторов риска ИИ. Согласно принятым клиническим рекомендациям [19], с целью вторичной профилактики ИИ и сосудистых когнитивных расстройств [20] пациентке назначена антигипертензивная терапия сартанами, гиполипидемические препараты. Учитывая отсутствие подтвержденных факторов риска кардиоэмболии (фибрилляции предсердий, клапанный порок сердца), назначение антикоагулянтов не представляется целесообразным. Принимая во внимание некардиоэмболический вариант ИИ, была назначена антиагрегантная терапия в виде комбинации ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола (Курантил).

Механизм действия дипиридамола (Курантила) заключается в ингибировании фосфодиэстеразы в гладких мышцах сосудистой стенки. Это приводит к увеличению уровня циклического гуанозинмонофосфата в гладкомы-

шечных клетках и расширению сосудов. Как следствие, нормализуется баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией церебральных сосудов малого калибра. Кроме того, дипиридамо́л предотвращает захват клетками аденозина, что приводит к стимуляции активности аденилатциклазы в тромбоцитах. Это в конечном итоге снижает их способность к агрегации. В дополнение к этому, дипиридамо́л ингибирует фосфодиэстеразу в тромбоцитах и эритроцитах, что дополнительно усиливает его антиагрегантный эффект. В крупных рандомизированных международных исследованиях было показано, что комбинация медленно высвобождающегося дипиридамо́ла и низких доз ацетилсалициловой кислоты предотвращает большее количество ишемических событий, таких как инсульты, инфаркты миокарда и периферические тромбозы, по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, несмотря на возможные опасения относительно того, что у пациентов с уже развитой коллатеральной сетью в сердце дипиридамо́л может вызывать так называемый «синдром обкрадывания» из-за его расширяющего действия на коронарные сосуды [21–23]. Недавние фундаментальные исследования показывают, что дипиридамо́л (Курантил), помимо своих основных вазоактивных и антиагрегантных эффектов, также оказывает нейропротективное действие, т. е. он способен защищать нейроны от повреждений как при острой, так и при хронической ишемии головного мозга. Это свойство препарата основано на его способности уменьшать активность процессов окисления липидов, действуя как антиоксидант. Исследования показали, что применение Курантила приводит к снижению уровня активных форм кислорода в форменных элементах крови и эндотелиальных клетках. Важно отметить, что оксидативный стресс является одним из основных механизмов повреждения эндотелиоцитов

и развития эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии, атеросклерозе и других сосудистых заболеваниях. Еще одним плейотропным эффектом дипиридамо́ла (Курантила) является его противовоспалительное действие, которое осуществляется через ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 2 и 6) и выработки белка хемоаттрактанта в моноцитах [24, 25].

Эффективность Курантила как нейропротекторного препарата оценивалась в исследовании М.М. Тянсян и соавт. [26, 27] на базе Научного центра неврологии. В исследовании приняли участие 32 пациента с диагнозом хроническая ишемия мозга с различной степенью выраженности клинических симптомов. Пациентам был назначен Курантил в дозе 75 мг 3 раза в день в течение 2 мес. После курса терапии наблюдался значительный регресс психоневрологических и двигательных симптомов хронической недостаточности кровообращения мозга, а также снижение частоты головной боли. Доля пациентов, страдающих головной болью, сократилась с 73,3 до 40%, а пациентов с психоневрологическими расстройствами – с 20% до 0. Таким образом, Курантил демонстрировал высокую терапевтическую эффективность при сосудистых когнитивных нарушениях.

Заключение

ТГА – это редкий симптомокомплекс, который характеризуется преходящей антероградной амнезией, как правило, редко рецидивирует и не сопровождается структурными изменениями в головном мозге. Однако под маской ТГА может протекать острое нарушение мозгового кровообращения, требующее комплексного подхода в лечении и дальнейшей вторичной профилактике сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sander D, Bartsch T, Connolly F, et al. Guideline “Transient Global Amnesia (TGA)” of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie): S1-guideline. *Neurol Res Pract.* 2023 Apr 20;5(1):15. doi: 10.1186/s42466-023-00240-0. Erratum in: *Neurol Res Pract.* 2023 Nov 8;5(1):64.
2. Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990 Oct;53(10):834–43. doi: 10.1136/jnnp.53.10.834
3. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, et al. Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. Results of a community-based study. *Acta Neurol Scand.* 1997 May;95(5):303–10. doi: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb00215.x
4. Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, et al. Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis. *Neurology.* 1987 May;37(5):733–7. doi: 10.1212/wnl.37.5.733
5. Koski KJ, Marttila RJ. Transient global amnesia: incidence in an urban population. *Acta Neurol Scand.* 1990 Apr;81(4):358–60. doi: 10.1111/j.1600-0404.1990.tb01571.x
6. Alessandro L, Calandri IL, Suarez MF, et al. Transient global amnesia: clinical features and prognostic factors suggesting recurrence. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 Jan;77(1):3–9. doi: 10.1590/0004-282X20180157
7. Komulainen T, Bärlund V, Tanila H, et al. Incidence and Risk Factors of Transient Global Amnesia. *Neuroepidemiology.* 2023;57(4):246–52. doi: 10.1159/000530713. Epub 2023 May 15.
8. Akkawi NM, Agosti C, Grassi M, et al. Weather conditions and transient global amnesia. A six-year study. *J Neurol.* 2006 Feb;253(2):194–8. doi: 10.1007/s00415-005-0952-3. Epub 2005 Aug 24.
9. Keret O, Lev N, Shochat T, Steiner I. Seasonal Changes in the Incidence of Transient Global Amnesia. *J Clin Neurol.* 2016 Oct;12(4):403–6. doi: 10.3988/jcn.2016.12.4.403. Epub 2016 Apr 19.
10. Caplan L. Transient global amnesia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1985. Vol. 45. P. 205–18.
11. Hodges JR, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain.* 1990 Jun;113 (Pt 3):639–57. doi: 10.1093/brain/113.3.639
12. Lanzone J, Ricci L, Assenza G, et al. Transient epileptic and global amnesia: Real-life differential diagnosis. *Epilepsy Behav.* 2018 Nov;88:205–11. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.015. Epub 2018 Oct 5.
13. Michel D, Garnier P, Schneider F, et al. Diffusion MRI in pure transient global amnesia associated with bilateral vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17(2–3):264–6. doi: 10.1159/000076964. Epub 2004 Feb 23.
14. Gass A, Gaa J, Hirsch J, et al. Lack of evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia on single-shot echo-planar diffusion-weighted MRI. *Stroke.* 1999 Oct;30(10):2070–2. doi: 10.1161/01.str.30.10.2070
15. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35–41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35

16. Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2010 Feb;9(2):205-14. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70344-8
17. Mazzoni M, Del Torto E, Vista M, Moretti P. Transient topographical amnesia: a case report. *Ital J Neurol Sci*. 1993 Dec;14(9):633-6. doi: 10.1007/BF02339248
18. Cammalleri R, Gangitano M, D'Amelio M, et al. Transient topographical amnesia and cingulate cortex damage: a case report. *Neuropsychologia*. 1996 Apr;34(4):321-6. doi: 10.1016/0028-3932(95)00108-5
19. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации. Москва: Минздрав РФ; 2021.
[*Ishemicheskiy insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh: klinicheskiye rekomendatsii* [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: clinical recommendations]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021 (In Russ.)].
20. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):113-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-113-118 [Starchina YuA, Zakharov VV. Cognitive impairment in hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):113-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-113-118 (In Russ.)].
21. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410. Epub 2018 May 16.
22. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340. Epub 2013 Jun 26.
23. Фонякин АВ, Гераскина ЛА, Максимова МЮ. Антитромбоцитарная терапия в профилактике инсульта после транзиторной ишемической атаки некардиоэмболического генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):14-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-14-19 [Fonyakin AV, Geraskina LA, Maksimova MYu. Antiplatelet therapy in stroke prevention after non-cardioembolic transient ischemic attack. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):14-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-14-19 (In Russ.)].
24. Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):822-9. doi: 10.2174/1568026615666150220111942
25. Chakrabarti S, Blair P, Wu C, Freedman JE. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and antiinflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Oct;50(4):449-57. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db
26. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Применение курантила при хронических cerebrovasкулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(3):8-11. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. The use of chimes in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2005;(3):8-11 (In Russ.)].
27. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Дипиридамола в комплексной терапии хронических cerebrovasкулярных заболеваний. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2012;(3):27-30. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. Dipyridamole in the complex therapy of chron-ic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2012;(3):27-30 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.08.2023/14.11.2023/15.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Мартынова О.О. <https://orcid.org/0000-0002-3016-540X>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3267>



Клинический случай хорей с когнитивными нарушениями на фоне истинной полицитемии

Шпилюкова Ю.А.¹, Сметанина О.В.¹, Колпина А.А.², Иллариошкин С.Н.¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²ООО «Клиники Чайка», Москва

¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, 8, стр. 1

Истинная полицитемия (ИП) — клональное миелопролиферативное заболевание, часто сопровождающееся неврологическими симптомами. Редкими проявлениями ИП могут быть двигательные расстройства (в первую очередь хорей) и когнитивные нарушения (КН), которые являются полностью или частично обратимыми при назначении правильного лечения. Мы представляем случай хорей с КН у мужчины 69 лет с подтвержденной мутацией с1849G>T (V617F) в гене JAK2 и отсутствием сосудистой патологии по данным нейровизуализации. У пациента отмечается четкая взаимосвязь регресса двигательных расстройств с проведением лечебных кровопусканий и началом приема гидроксимочевины, что позволяет сделать вывод о вторичной форме хорей. Когнитивные симптомы после начала лечения и в течение года наблюдения оставались на прежнем уровне и не прогрессировали. Учитывая возраст больного, нельзя также исключить сопутствующее нейродегенеративное заболевание. Таким образом, у пожилых пациентов с впервые развившейся хореей и КН важно рассматривать ИП как возможную причину данных нарушений, поскольку ранняя диагностика этого состояния позволяет вовремя начать эффективное лечение и предотвратить развитие осложнений.

Ключевые слова: истинная полицитемия; хорей; когнитивные нарушения; диагностика.

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова; jshpilyukova@gmail.com

Для ссылки: Шпилюкова ЮА, Сметанина ОВ, Колпина АА, Иллариошкин СН. Клинический случай хорей с когнитивными нарушениями на фоне истинной полицитемии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):101–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-101-108

A case of chorea with cognitive impairment associated with polycythemia vera

Shpilyukova Yu.A.¹, Smetanina O.V.¹, Kolpina A.A.², Illarioshkin S.N.¹

¹Research Centre of Neurology, Moscow; ²“Chaika Clinics” LLC, Moscow

¹80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ²8, Presnenskaya Emb., Build. 1, Moscow 123112, Russia

Polycythemia vera (PV) is a clonal myeloproliferative disorder that is often associated with neurological symptoms. Rare manifestations of PV may include movement disorders (mainly chorea) and cognitive impairment (CI), which are fully or partially reversible with appropriate treatment. We present a case of chorea with CI in a 69-year-old man with a confirmed c1849G>T (V617F) mutation in the JAK2 gene with no vascular pathology on neuroimaging. In this patient, there is a clear correlation between the regression of the movement disorders with therapeutic phlebotomy and the start of treatment with hydroxyurea, which allows the conclusion that chorea has the secondary form. The cognitive symptoms remained at the same level after the start of treatment and during the one-year follow-up and did not develop further. In view of the patient's age, a concomitant neurodegenerative disease cannot be ruled out. In elderly patients with new-onset chorea and CI, it is therefore important to consider PV as a possible cause of these disorders, as early diagnosis of this condition allows timely initiation of effective treatment and prevention of the development of complications.

Keywords: polycythemia vera; chorea; cognitive impairment; diagnosis.

Contact: Yulia Alexandrovna Shpilyukova; jshpilyukova@gmail.com

For reference: Shpilyukova YuA, Smetanina OV, Kolpina AA, Illarioshkin SN. A case of chorea with cognitive impairment associated with polycythemia vera. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):101–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-101-108

Хорей — гиперкинетическое двигательное расстройство, характеризующееся быстрыми, неритмичными, толчкообразными и некоординированными насильственными движениями, возникающими беспорядочно в разных частях тела [1–3]. Причиной хорей могут быть как генетические, так и приобретенные заболевания [3, 4]. Многие приобретенные виды хорей поддаются лечению, поэтому важным

этапом диагностики является исключение потенциально обратимых заболеваний (так называемых “don’t-miss” disorders).

Причины приобретенной хорей разнообразны и могут быть сгруппированы в шесть категорий: 1) структурные; 2) метаболические/эндокринные; 3) инфекционные; 4) медикаментозные; 5) аутоиммунные/паранеопластические; 6) другие (табл. 1).

Хорея может быть начальным проявлением некоторых соматических заболеваний, таких как СКВ, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет и истинная полицитемия (ИП). Среди них ИП следует рассматривать как возможную причину хореи у лиц пожилого возраста.

ИП — клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения с увеличением количества эритроцитов и повышением концентрации гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови, независимостью эритропоэза от нормальных механизмов цитокиновой регуляции; почти все больные являются носителями мутации V617F гена *JAK2* или другой функционально сходной мутации [5, 6]. К неврологическим проявлениям ИП чаще всего относят развитие острых и хронических цереброваскулярных осложнений [7]. По данным литературы, в клинической картине хронических нарушений мозгового кровообращения на фоне ИП доминируют цефалгический синдром, а также вестибулярные наруше-

ния [7]. Реже на фоне ИП могут наблюдаться двигательные расстройства (чаще всего хорея или гемибаллизм) [8]. Неврологические симптомы могут быть начальными проявлениями ИП либо служить признаком прогрессирования гематологического заболевания [8]. В литературе описаны немногочисленные случаи развития хореи на фоне ИП (преимущественно у лиц пожилого возраста) [9–24]. Двигательные проявления в данных случаях были описаны как генерализованные, беспорядочные, непроизвольные движения с преимущественным вовлечением верхних конечностей и орофациальной мускулатуры, в некоторых случаях описано развитие левосторонней гемихореи. В подавляющем большинстве наблюдений (за исключением случая, описанного S. Bhattacharjee [17]) на фоне лечения гематологического заболевания отмечалась положительная динамика в виде регресса двигательных расстройств, что позволяло авторам сделать вывод о вторичной этиологии хореи. Однако в ряде описанных случаев лечение включало комбинированную терапию (в том числе нейролептиками), что могло повлиять на интерпретацию полученных результатов. Данных о частоте сочетания хореи и ИП нет, так как крупных эпидемиологических исследований не проводилось, а информация по данной теме представлена лишь отдельными описаниями клинических случаев. Сводная информация по найденным статьям в базе данных PubMed представлена в табл. 2. Поисковый запрос проводился среди полнотекстовых публикаций по словам «*polycythemia*», «*JAK2*», «*chorea*», «*hemichorea*». В русскоязычной базе данных eLibrary описанных случаев хореи на фоне ИП не найдено. В базе данных PubMed найдена ссылка на описание случая хореи в сочетании с гангреной пальцев на фоне полицитемии в «Журнале неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» от 1962 г., однако доступ к полнотекстовому документу получить не удалось [25].

В литературе также описаны единичные случаи обратимого нарушения когнитивных функций на фоне ИП в сочетании с хореей или без нее. В базе данных PubMed представлены описания двух случаев остро развившейся хореи в сочетании с лобными поведенческими расстройствами, такими как расторможенность, отвлекаемость, неуместные комментарии и поведение [10, 11], случаи изолированной когнитивной дисфункции вследствие гемодинамического инфаркта [26] и субкортикальной атеросклеротической энцефалопатии [27] на фоне ИП, а также случай спутанности сознания, психомоторного замедления и абулии без признаков инсульта, но с легкой корковой и подкорковой атрофией по данным нейровизуализации [28]. Во всех описанных выше случаях представлены пациенты пожилого возраста, у которых когнитивные функции улучшились после начала лечения ИП.

В нашей статье представлено описание случая хореи с когнитивными нарушениями у мужчины 69 лет с подтвержденной мутацией c1849G>T (V617F) в гене *JAK2*. После начала лечения ИП у пациента отмечен отчетливый регресс двигательных расстройств. Когнитивные симптомы остались на прежнем уровне.

Пациент С., 69 лет, обратился на консультацию в Научный центр неврологии (НЦН) в связи с нарушением памяти. Из анамнеза известно, что впервые нарушения памяти появились год назад в виде забывания недавних событий,

Таблица 1. *Причины приобретенной хореи (адаптировано из [4])*
Table 1. *Causes of acquired chorea (adapted from [4])*

Категория	Примеры
Структурные патологии	Сосудистые причины: ишемический и геморрагический инсульт, сосудистые мальформации Опухоли Демиелинизирующие очаги
Метаболические/эндокринные заболевания	Некетоацидотическая гипергликемия Гипогликемия Гипокалиемиа Гипонатриемия/гипернатриемия Уремия Приобретенная (невильсоновская) гепатocereбральная дегенерация Гипертиреоз Гипопаратиреоз/гиперпаратиреоз
Инфекции	Токсоплазмоз ВИЧ-энцефалопатия Прионные заболевания
Лекарственные препараты	Леводопа Кокаин (“crack-dancing”) Амфетамины Антиконвульсанты Препараты лития Антихолинергические препараты Отмена нейролептиков
Аутоиммунные/паранеопластические	Хорея Сиденгама Ревматические заболевания: СКВ, антифосфолипидный синдром, системная склеродермия Аутоиммунные неврологические синдромы: anti-CRMP-5, anti-NMDA, anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GAD65, anti-IgLON5
Другие	Истинная полицитемия Postpump-синдром

Примечание. СКВ — системная красная волчанка.

Таблица 2. *Случаи хореи на фоне ИП, найденные в базе данных PubMed*
 Table 2. *Cases of chorea associated with PV found in the PubMed database*

Источник	Возраст дебюта, годы	Пол	Общий анамнез	Двигательные симптомы	Нейровизуализация	Лечение, эффект от терапии
Friedemann M. et al., 1965 [19]	65	Ж	За год до появления двигательных симптомов впервые отмечено повышение гемоглобина	Генерализованные хореоформные движения с преимущественным вовлечением верхних конечностей, мимических мышц и языка, дизартрия	Пневмоцефалография — норма	Лечебные кровопускания, антикоагулянты, хлордиазепоксид, компламин — положительная динамика
Sangster J.F., 1970 [23]	71	Ж	В анамнезе инсульт, артериальная гипертензия (прием гидрохлортиазида, метилдопы)	Выраженная генерализованная хорея с вовлечением лицевой мускулатуры, дизартрия	Рентген черепа — норма	Лечебные кровопускания — положительная динамика
Cohen A.M. et al., 1989 [23]	65	Ж	Потеря массы тела, артериальная гипертензия (прием атенолола), киста яичника	Генерализованные хореоформные движения в конечностях, фациобуккальная дискинезия, дизартрия	КТ — норма	Лечебные кровопускания — положительная динамика
Ahmad F. et al., 2009 [24]	60	М	Головная боль, сопровождающаяся нечеткостью зрения	Хореоформные движения конечностей, мимической мускулатуры и языка	КТ — норма	Лечебные кровопускания, галоперидол — положительная динамика
Kumar H. et al., 2009 [20]	82	Ж	Артериальная гипертензия, курение. Лекарственный анамнез: гидрохлортиазид, ирбесартан, парацетамол + кодеин	Генерализованные хореоформные движения верхних конечностей, мимической мускулатуры, языка	МРТ — без особенностей	Гидроксимочевина — положительная динамика
Huang H.C. et al., 2011 [22]	70	Ж	Нет информации	Хореоформные движения орофациолингвальной области, конечностей	МРТ головного мозга — норма. ОФЭКТ с лигандом TRODAT-1 — снижение захвата лиганда в базальных ядрах с двух сторон, S>D. ФДГ-ПЭТ — значительное снижение захвата ФДГ в области правой дорсолатеральной префронтальной коры и в области коры левого островка	Лечебные кровопускания — положительная динамика
Severs M. et al., 2012 [11]	73	Ж	Остеопороз (прием алендроновой кислоты, карбоната кальция, колекальциферола), рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, ревматическая полимиалгия (прием преднизолона)	Грубые непроизвольные движения и автоматизмы рта, языка, хореоформные движения верхних конечностей	МРТ — умеренные признаки хронической ишемии головного мозга	Лечебные кровопускания — после 4-й процедуры хореоформные движения полностью исчезли, двигательное беспокойство значительно уменьшилось
Lew J. et al., 2013 [18]	87	Ж	Сопутствующие заболевания не отмечаются	Левосторонняя гемихорея, дизартрия	МРТ — без особенностей	Лечебные кровопускания, гидроксимочевина, ацетилсалициловая кислота — положительная динамика

Источник	Возраст дебюта, годы	Пол	Общий анамнез	Двигательные симптомы	Нейровизуализация	Лечение, эффект от терапии
Liu G. et al., 2014 [13]	70	Ж	Сопутствующие заболевания не отмечаются	Левосторонняя гемихорея с вовлечением мимической мускулатуры, мышц языка, дизартрия и дисфагия	МРТ — умеренные признаки хронической ишемии головного мозга	Галоперидол — положительная динамика с последующим возобновлением симптоматики. Гидроксимочевина, клопидогрел — положительная динамика
Barow E. et al., 2017 [9]	73	М	Нет информации	Левосторонняя гемихорея с вовлечением лицевой мускулатуры	МРТ — подострый ишемический инсульт в правой теменной доле	Карбамазепин, вальпроевая кислота, тиаприд, оланзапин, бупропион, прамипексол — без эффекта. Лечебные кровопускания, гидроксимочевина, ацетилсалициловая кислота, тетрабенезин — положительная динамика
Garcia-Cabo C. et al., 2018 [10]	96	М	Гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий (прием апиксабана), хроническая ишемия нижних конечностей. В анамнезе — ИП в течение длительного времени, за месяц до дебюта двигательных симптомов — отмена гидроксимочевины	Левосторонняя гемихорея с вовлечением лицевой мускулатуры	КТ — норма. МРТ не проводилась из-за наличия противопоказаний	Галоперидол, клоназепам — без эффекта. Возобновление приема гидроксимочевины — положительная динамика
Rodrigues V. et al., 2019 [15]	75	Ж	Реактивная депрессия, гипертоническая болезнь, миелодиспластический синдром	Хореоформные движения с вовлечением мышц лица, рта и конечностей (более выраженные в правой нижней конечности)	МРТ — признаки микроангиопатии	Гидроксимочевина — положительная динамика
Bhattacharjee S., 2019 [17]	80	Ж	Головная боль, прием гипотензивных препаратов	Хореоформные движения с вовлечением орофациальной области и верхних конечностей	МРТ — структурной патологии не выявлено	Лечебные кровопускания, ацетилсалициловая кислота — без эффекта
Koya Kutty S. et al., 2020 [16]	79	Ж	Непреднамеренная потеря массы тела в течение 6 мес. В анамнезе ИП в течение длительного времени — на фоне приема гидроксимочевины отмечается отрицательная динамика гематологических показателей	Генерализованная хорея с преимущественным поражением оромандибулярной области и верхних конечностей	МРТ — легкое супратенториальное поражение мелких сосудов и неспецифическая симметричная гиперинтенсивность в режимах T2 и FLAIR в стволе головного мозга	Тетрабенезин — с положительным эффектом. Рекомендована повторная оценка гематологических показателей для определения тактики лечения
Bette S., Moore H., 2020 [12]	86	М	Непреднамеренная потеря массы тела в течение 1 мес. Левосторонний преобладающий амавроз, невринома левого слухового нерва (удаление с помощью радиохирургической операции), спондилодез C _{II-VII} (левосторонний гемипарез)	Умеренно выраженная генерализованная хорея с доминирующим вовлечением мимической мускулатуры, мышц языка	МРТ — без особенностей? за исключением послеоперационных изменений после удаления невриномы левого слухового нерва	Гидроксимочевина, тетрабенезин, ацетилсалициловая кислота — положительная динамика

Источник	Возраст дебюта, Пол, годы	Общий анамнез	Двигательные симптомы	Нейровизуализация	Лечение, эффект от терапии
Raza H.K. et al., 2021 [14]	78 Ж	Нет информации	Хореоформные движения с вовлечением мышц языка и конечностей	MPT — перивентрикулярные очаги гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 FLAIR	Тиаприда гидрохлорид, гидроксимочевина — положительная динамика

Примечание. КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ФДГ-ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой.

имен, названий терминов и цифр, связанных с работой (по профессии химик). Спустя несколько месяцев появились эпизоды дезориентации. Через некоторое время появились непроизвольные движения в кистях рук, плечах, голове, зажмуривание, гримасы, непроизвольные звуки. Также появились нечеткость речи, прикусывание языка, повышенное слюноотделение, иногда немотивированный смех. Из анамнеза жизни известно, что в детском возрасте пациент перенес ревматическую хорею. В семейном анамнезе без особенностей. Сопутствующие заболевания: мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, подагра. Постоянно принимает ривароксан, пропafenон, аллопуринол, ацетилсалициловую кислоту, лозартан, розувастатин.

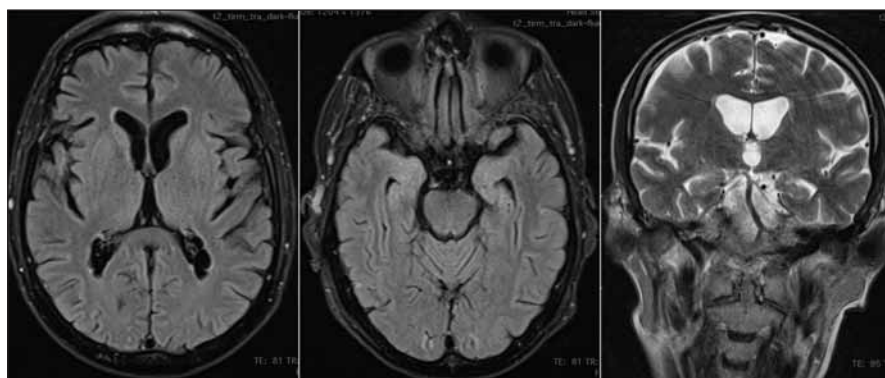
При обследовании неврологом спустя 4 мес от дебюта симптомов пациент был ориентирован в месте и собственной личности, однако ошибся в дате на 3 дня. Тестирование по шкале Монреальского когнитивного теста (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) — 24/30 баллов: отмечалось нарушение памяти (отсроченное воспроизведение двух из пяти слов), снижение беглости речи (9 слов за минуту). В неврологическом статусе отмечены парез зрения вверх, легкая дизартрия и выраженный генерализованный хореоформный гиперкинез. В остальном неврологический статус без особенностей. Таким образом, пациенту диагностировано гиперкинетическое расстройство с синдромом умеренных когнитивных нарушений. Проводилась дифференциальная диагностика между вторичными причинами хореи и болезнью Гентингтона с поздним началом.

Назначено дообследование для исключения основных метаболических причин хореи, таких как гипергликемия, электролитные нарушения, дефицит витамина B₁₂, почечная недостаточность. В общем анализе крови обращали на себя внимание полицитемия, лейкоцитоз и тромбоцитоз. Биохимический анализ крови, электролиты крови, витамин B₁₂ и фолиевая кислота — норма. С целью исключения болезни Вильсона-Коновалова назначен анализ крови на уровень церулоплазмينا — норма. Также назначено генетическое тестирование для исключения болезни Гентингтона с поздним началом. Число

CAG-повторов в гене HTT составило 12/21 (норма — до 35); таким образом, диагноз не подтвержден. При МРТ головного мозга выявлено небольшое расширение боковых желудочков. Новообразований, очаговых изменений, патологических изменений базальных ядер не выявлено (см. рисунок).

В связи с выявленными изменениями в общем анализе крови заподозрена ИП, пациент направлен на генетическое исследование, при котором выявлена мутация с1849G>T (V617F) в гене JAK2. Пациент консультирован гематологом, диагноз ИП подтвержден. Через 7 мес от дебюта симптомов выполнены лечебные кровопускания, затем начата терапия гидроксимочевинной.

При осмотре через 8 мес после дебюта заболевания выраженность гиперкинезов по сравнению с предыдущим осмотром заметно снизилась. Однако сохранялись жалобы на нарушение памяти. Назначены дополнительные исследования для исключения приобретенных причин хореи — эндокринных нарушений (гипотиреоз, гипопаратиреоз), инфекционных заболеваний: уровни гормонов ТТГ, свободного Т₄, кальция, паратгормона оказались в норме; скрининг на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С — отрицательный. Для исключения паранеопластического синдрома назначена панель антинейронных антител (лайн-блот: Ни, Yo-1, CV2, Ма2, Ri, амфифизин) — антитела не выявлены. Учитывая перенесенную



МРТ головного мозга пациента 69 лет с хореей на фоне ИП. Обращают на себя внимание отсутствие очаговых (в том числе сосудистых) изменений, небольшое расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств лобно-теменно-височной области

MRI of the brain of a 69-year-old patient with chorea due to PV. Of note is the absence of focal (including vascular) changes, mild enlargement of the ventricular system and subarachnoid spaces of the fronto-parietal-temporal region

в детстве ревматическую хорею, был проведен анализ на антитела к стрептолизину О (АСЛ-О) — нормальный результат. Для исключения заболевания соединительной ткани исследованы антинуклеарные антитела (ANA, IgG суммарный, качественный тест) — результат положительный; при дообследовании методом иммуноблоттинга (антитела к Sm, RNP/Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENP-B, dsDNA, Histone, Nucleosome, Rib P, AMA-M2, Jo-1) — специфических антител не выявлено.

Учитывая положительный анализ на антинуклеарные антитела (IgG, качественный анализ) и тот факт, что отрицательные результаты иммуноблота не позволяют исключить заболевание соединительной ткани, было проведено дообследование: антитела к фосфолипидам (IgG+IgM суммарные) — норма, антитела к кардиолипину (IgG+IgM+IgA суммарные) — норма, антитела к бета-2-гликопротеиду (IgG+IgM+IgA суммарные) — 41 (норма до 20), антитела к двуспиральной ДНК (IgG, ИФА) — >25 (норма до 10, сомнительный результат 10–15, положительно >15). Антитела к двуспиральной ДНК наиболее специфичны для СКВ. У пациента не отмечалось ни одного клинического критерия, необходимого для диагностики СКВ согласно критериям EULAR/ACR (2019), так как к нейропсихиатрическим симптомам, включенным в диагностические критерии, относятся лишь судороги, делирий и психоз. Тем не менее такие проявления СКВ, как двигательные расстройства, в том числе хорея, и деменция, хорошо известны. В связи с этим было назначено развернутое дообследование. В частности, с целью количественного определения титра антинуклеарных антител, а также уточнения типа свечения назначены антинуклеарные антитела методом непрямой иммунофлуоресценции на препаратах HEp-2-клеток: получен результат 1:160 (норма <1:160) и выявлен центромерный, цитоплазматический тип свечения. Центромерное свечение характерно для наличия антител к центромерам хромосом (CENP A/B) и может ассоциироваться с такими заболеваниями, как системная склеродермия, CREST-синдром и СКВ, тогда как цитоплазматический тип свечения характерен для широкого спектра антител, в том числе не ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани. Учитывая выявленное ранее повышение концентрации антител к двуспиральной ДНК (методом ИФА), с целью исключения ложноположительного результата был назначен подтверждающий тест альтернативным методом — исследование антител к двуспиральной ДНК методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием субстрата *Crithidia luciliae* (*Crithidia luciliae* Indirect Fluorescent Test, CLIFT), получен отрицательный результат. Дополнительно назначено исследование уровня антител к экстрагируемому ядерному антигену Sm, IgG (Anti-Sm autoantibodies, IgG), которые являются еще одним специфичным маркером СКВ — результат отрицательный; проведена также оценка уровня компонентов комплемента C3, C4, снижение которого является одним из иммунологических критериев диагностики СКВ, результат в пределах нормы.

С целью скрининга на протеинурию, которая является одним из клинических критериев СКВ, назначено исследование альбумин-креатининового соотношения (разовая порция мочи), результат нормальный. Выполнена КТ легких: клинически значимые изменения не выявлены, данных, свидетельствующих о наличии заболевания соединительной ткани, саркоидоза, не получено. Таким образом, учитывая невысокий титр анти-

нуклеарных антител, отрицательные результаты подтверждающих иммунологических тестов и отсутствие необходимых клинических признаков, в настоящий момент диагноз СКВ может быть исключен.

Таким образом, у пациента исключены наследственные (болезнь Гентингтона с поздним началом, болезнь Вильсона—Коновалова, нейроакантоцитоз — ввиду отсутствия акантоцитов в мазке крови и уменьшения тяжести симптомов с течением времени) и приобретенные причины хореи, такие как ВИЧ, метаболические, эндокринные нарушения, паранеопластический синдром, заболевания соединительной ткани. Прием лекарственных препаратов, способных вызвать хорею, в анамнезе не было. Учитывая улучшение на фоне терапии гидроксимочевойной, диагностирована симптоматическая хорея, ассоциированная с ИП. Так как данный вид хореи имеет тенденцию уменьшаться на фоне лечения основного заболевания (что мы и наблюдали у нашего пациента), было рекомендовано наблюдение гематолога, продолжение терапии.

Спустя год после дебюта первых симптомов в связи с сохранением жалоб на нарушения памяти пациент консультирован на специализированном приеме в НЦН. При осмотре в неврологическом статусе отмечались легкая дизартрия, легкое двигательное беспокойство и легкий постуральный тремор рук. В остальном неврологический статус без особенностей. При когнитивном тестировании суммарная оценка по Адденбрукской шкале (*Addenbrooke's Cognitive Examination, ACE-R*) составила 91/100 баллов, что формально соответствует норме. При оценке субшкал ACE-R получены следующие результаты: внимание и ориентация — 18/18, память — 21/26, речевая активность — 12/14, речь — 26/26, зрительно-пространственные функции — 14/16. Некоторое снижение речевой активности представлено снижением литеральной беглости (12 слов за минуту), снижение памяти — трудностями отсроченного воспроизведения (при этом сохранно воспроизведение при использовании подсказки выбора). Краткая шкала оценки психического статуса — 29/30 баллов, что также соответствует нормальным значениям. Несмотря на формально нормальные значения скрининговых шкал, в заключении нейропсихолога отмечены снижение произвольного внимания, умеренное модально-неспецифическое нарушение памяти, элементы фрагментарного восприятия, снижение показателей зрительно-пространственной памяти, трудности по динамическому типу в двигательной сфере на фоне повышенной тревожности.

Таким образом, учитывая практически полный регресс двигательных нарушений на фоне терапии гидроксимочевойной, наиболее вероятно, что у данного пациента наблюдалась хорея, ассоциированная с ИП. Однако нельзя исключить, что сопутствующее легкое когнитивное расстройство преимущественно дисрегуляторного характера служит проявлением дебюта сопутствующего нейродегенеративного заболевания, особенно с учетом отсутствия сосудистых изменений, которые могли бы объяснить данные симптомы. Пациенту рекомендовано исследование маркеров болезни Альцгеймера и наблюдение за состоянием в динамике.

Обсуждение

Наиболее частым предполагаемым механизмом двигательных расстройств при ИП считается повышенная вязкость крови в сосудах, кровоснабжающих базальные ядра [8, 12]. Также была предположена взаимосвязь разви-

тия хорей с измененным метаболизмом дофамина в тромбоцитах или гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов на фоне дефицита эстрогена у женщин в постменопаузе, поскольку в описанных в литературе случаях преобладают лица женского пола [8]. Другой возможный механизм, впервые предложенный S. Bette и H. Moore [12], связан непосредственно с мутацией *JAK2*. Предполагается, что мутация V617F в гене *JAK2* приводит к повышению его экспрессии в стриатуме, что вызывает провоспалительное состояние, приводя к нейровоспалению и астроглиозу в полосатом теле [12]. Теоретически это может приводить к нарушению передачи сигналов между нейронами и являться причиной хорей [12]. Интересным фактом из анамнеза нашего пациента является перенесенная в детстве ревматическая хорея, что не позволяет исключить возможную связь данных состояний. Эта гипотеза требует дальнейших исследований.

Лечение ИП включает профилактику тромботических осложнений, физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов и циторедуктивную терапию под наблюдением врача-гематолога [6]. Специфическое лечение ИП приводит к регрессу двигательных нарушений, как это было продемонстрировано в подавляющем большинстве описанных в литературе случаев (см. табл. 2) и у нашего пациента. Однако в случае, описанном S. Bhattacharjee [17], у пациента сохранялись хореоформные движения, несмотря на уменьшение вязкости крови после специфического лечения, а в случае, представленном J. Lew и соавт. [18], хорея наблюдалась у пациента с нормальным гематокритом, но с мутацией V617F в гене *JAK2*. Данные наблюдения, вероятно, подтверждают теорию о том, что механизм хорей

при ИП связан не только с повышенной вязкостью крови.

M. Severs и соавт. [11] предположили, что патофизиология когнитивных нарушений в случае сочетания лобной симптоматики с двигательными расстройствами может быть такой же, как и в случаях с изолированной хореей, но с учетом вовлечения лобных долей. В описаниях G.M. Alkemade и соавт. [26] и M. Kowag и соавт. [27] когнитивная дисфункция связывалась с сосудистой патологией на фоне ИП (гемодинамический инфаркт, субкортикальная атеросклеротическая энцефалопатия). В нашем случае по данным нейровизуализации выявлены легкие атрофические изменения и отсутствуют признаки сосудистого поражения. Учитывая, что пожилой возраст является фактором риска не только ИП, но также нейродегенеративных заболеваний, нельзя исключить дебют сопутствующей патологии. Для дифференциации данных состояний целесообразно дальнейшее дообследование (проведение люмбальной пункции с исследованием маркеров болезни Альцгеймера). В связи с отсутствием данных литературы о хорее как варианте дебюта болезни Альцгеймера взаимосвязь данных состояний кажется маловероятной, однако данный факт требует дальнейших наблюдений.

Заключение

Описанный нами случай демонстрирует редкое неврологическое проявление ИП и подчеркивает необходимость лабораторного обследования пациентов с поздним началом хорей и когнитивными нарушениями для исключения потенциально обратимых состояний. Своевременно начатое лечение позволяет добиться хорошего прогноза и предотвратить осложнения основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селиверстов ЮА, Ключников СА. Дифференциальная диагностика хорей. *Нервные болезни*. 2015;(1):6-15. [Seliverstov YuA, Klyushnikov SA. Differential diagnosis of chorea. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):6-15 (In Russ.).]
2. Левин ОС, Иллариошкин СН, Голубев ВЛ. Экстрапирамидные синдромы. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. С. 496-525. [Levin OS, Illarioshkin SN, Golubev VL. *Ekstrapiramidnye sindromy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Extrapyramidal syndromes. Guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. P. 496-525 (In Russ.).]
3. Иллариошкин СН, Ключников СА, Селиверстов ЮА. Болезнь Гентингтона: Монография. Москва: Издательство «Атмосфера»; 2018. С. 232-97. [Illarioshkin SN, Klyushnikov SA, Seliverstov YuA. *Bolezni'Gentingtona: Monografiya* [Huntington's Disease: A Monograph]. Moscow: Atmosphere Publishing House; 2018. P. 232-97 (In Russ.).]
4. Termsarasab P. Chorea. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Aug;25(4):1001-35. doi: 10.1212/CON.0000000000000763
5. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1599-613. doi: 10.1002/ajh.26008. Epub 2020 Oct 23.
6. Меликян АЛ, Ковригина АМ, Суборцева ИН и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):262-98. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298 [Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis) (Edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(2):262-98. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298 (In Russ.).]
7. Танашян ММ, Кузнецова ПИ, Суборцева ИН и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2019;61(3):146-50. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(3):146-50. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150 (In Russ.).]
8. Marvi MM, Lew MF. Polycythemia and chorea. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:271-6. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00019-7
9. Barow E, Hoppe J, Mainka T, et al. Hematologic Follow-up as Clue to Polycythemia Vera due to JAK2 Mutation Presenting as Late Onset Chorea. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Oct 11;5(1):83-5. doi: 10.1002/mdc3.12548
10. Garcia-Cabo C, Fernandez-Dominguez J, Mateos V. Sudden hemichorea and frontal lobe syndrome: a rare presentation of unbalanced polycythemia vera. *BMJ Case Rep*. 2018 May 14;2018:bcr2017223867. doi: 10.1136/bcr-2017-223867
11. Severs M, Boelens HM, Diraoui SB, Schuur J. Chorea and a frontal lobe syndrome: a rare neurological presentation of polycythemia vera; a case report. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Mar;60(3):589-90. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03850.x
12. Bette S, Moore H. Generalized Chorea and JAK2V617F Mutation-Positive Myeloproliferative Disorders. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Apr 13;7(4):462-3. doi: 10.1002/mdc3.12935

13. Liu G, Chang J, Liu Z, et al. Chorea disclosing a polycythemia vera. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Apr 5;10:563-5. doi: 10.2147/NDT.S60694
14. Raza HK, Chansysouphanthong T, Singh S, et al. Polycythemia vera complicated by chorea: A case report and the review of Chinese and international literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Oct;177(8):1025-30. doi: 10.1016/j.neurol.2020.11.013. Epub 2021 Mar 26.
15. Rodrigues V, Lopes C, Marcolino A, Pinto M. Chorea, Pruritus and Polycythemia: Looking for Clues. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019 Feb 6;6(2):001039. doi: 10.12890/2019_001039
16. Koya Kutty S, Di Lazzaro G, Magrinelli F, et al. Late-Onset Chorea in JAK2-Associated Essential Thrombocythemia. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Nov 24;8(1):145-8. doi: 10.1002/mdc3.13105
17. Bhattacharjee S. Irreversible chorea as the initial presentation of polycythemia rubra vera in an elderly woman. *Neurosciences (Riyadh)*. 2019 Jan;24(1):61-2. doi: 10.17712/nsj.2019.1.20180301
18. Lew J, Frucht SJ, Kremyanskaya M, et al. Hemichorea in a patient with JAK2V617F blood cells. *Blood*. 2013 Feb 14;121(7):1239-40. doi: 10.1182/blood-2012-12-468751
19. Friedemann M, Mumenthaler M, Kummer H. Chorea bei Polycythaemia vera [Chorea in polycythemia vera]. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1965 Sep 7;187(6):585-94. doi: 10.1007/BF00243817 (In Germ.).
20. Kumar H, Masiowski P, Jog M. Chorea in the elderly with mutation positive polycythemia vera: a case report. *Can J Neurol Sci*. 2009 May;36(3):370-2. doi: 10.1017/s0317167100007149
21. Cohen AM, Gelvan A, Yarmolovsky A, Djaldetti M. Chorea in polycythemia vera: a rare presentation of hyperviscosity. *Blut*. 1989 Jan;58(1):47-8. doi: 10.1007/BF00320237
22. Huang HC, Wu YC, Shih LY, et al. Reversible abnormal functional neuroimaging presentations in polycythemia vera with chorea. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):2054-7. doi: 10.1007/s00415-011-6069-y. Epub 2011 May 11.
23. Sangster JF. Polycythaemia vera and chorea. *Australas Ann Med*. 1970 Nov;19(4):354-7. doi: 10.1111/imj.1970.19.4.354
24. Ahmad F, Asimi R, Rasool S. Polycythemia and chorea. *Ann Saudi Med*. 2009 Jan-Feb;29(1):63-4. doi: 10.4103/0256-4947.51815
25. Bogolepov NK. [Chorea in combination with gangrene of the fingers in polycythemia]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1962;62:45-50 (In Russ.).
26. Alkemade GM, Willems JM. Polycythemia vera presenting as sudden-onset cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Dec;56(12):2362-3. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02021.x
27. Kowar M, Wilhelm K, Jacobs AH. Polycythämia vera in der differenzialdiagnostischen Abklärung kognitiver Defizite [Polycythemia vera as a cause for progressive cognitive impairment]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020 Nov;145(22):1625-7. doi: 10.1055/a-1219-9564 (In Germ.).
28. Di Pollina L, Mulligan R, Juillerat Van der Linden A, et al. Cognitive impairment in polycythemia vera: partial reversibility upon lowering of the hematocrit. *Eur Neurol*. 2000;44(1):57-9. doi: 10.1159/000008194

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.07.2023/10.11.2023/13.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шпилюкова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>
Сметанина О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3141-0267>
Колпина А.А. <https://orcid.org/0009-0009-8324-2278>
Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

На приеме пациент со скелетно-мышечной болью после перенесенного COVID-19



Романов И.Д.¹, Шавловская О.А.², Бокова И.А.³

¹Сеть медицинских центров «МД-Клиник», Москва; ²АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 111675, Москва, ул. Дмитриевского, 11; ²Россия, 105062, Москва, Фурманский пер., 8, стр. 2; ³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Значительная часть пациентов, перенесших COVID-19, даже в период выздоровления продолжают испытывать стойкие симптомы, такие как выраженная слабость, одышка, боль в суставах, перепады настроения, нарушения памяти. Более чем у половины пациентов болевой синдром в суставах впервые возник после перенесенного COVID-19. Через 3 мес после перенесенного COVID-19 боль в суставах сохраняется более чем у трети пациентов. Нами наблюдалась пациентка 47 лет с умеренно выраженным болевым синдромом в плече, появившимся впервые после перенесенного COVID-19. При обследовании также были выявлены изменения в тазобедренном суставе. Поставлен диагноз: постковидный синдром с реактивным артритом левого плечевого сустава, деформирующий остеоартрит левого тазобедренного сустава I стадии, дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, боль в нижней части спины. Назначена терапия: Хондрогард® внутримышечно через день по схеме: первые три инъекции (1, 3, 5-й день) по 1 мл (100 мг), далее, с 4-й инъекции (7-й день), — по 2 мл (200 мг) через день, курсом 30 инъекций. Получена положительная динамика. В ходе лечения нежелательных явлений не выявлено. Пациентка продолжила прием фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО перорально в течение 2 мес. В ходе всего периода наблюдения нежелательных явлений не отмечено. Таким образом, в тех случаях, когда скелетно-мышечная боль после перенесенного COVID-19 вызвана поражением суставов, может быть эффективен курс хондропротективной терапии: 1-й этап — инъекционно, 2-й этап — перорально.

Ключевые слова: постковидный суставной синдром; болевой синдром; боль в суставах; остеоартрит; симптоматические лекарственные средства замедленного действия; хондроитина сульфат; Хондрогард®; Хондрогард® ТРИО.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Романов ИД, Шавловская ОА, Бокова ИА. На приеме пациент со скелетно-мышечной болью после перенесенного COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):109–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-109-114

Admitting a patient with musculoskeletal pain following COVID-19 disease

Romanov I.D.¹, Shavlovskaya O.A.², Bokova I.A.³

¹“MD-Clinic” medical centers, Moscow; ²International University of Restorative Medicine, Moscow;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Dmitrievskogo St., Moscow 111675, Russia; ²8, Furmannyy Lane, Build. 2, Moscow 105062, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

A significant proportion of patients who have had COVID-19 continue to suffer from persistent symptoms such as severe weakness, shortness of breath, joint pain, mood swings and memory impairment during the recovery phase. More than half of the patients experienced joint pain for the first time after recovery from COVID-19. Three months after COVID-19 episode, joint pain continued to occur in more than a third of patients. We observed a 47-year-old patient with moderate shoulder pain that occurred for the first time after COVID-19. The examination also revealed changes in the hip joint. The diagnosis was made: post-COVID syndrome with reactive arthritis of the left shoulder joint, deforming osteoarthritis of the left hip joint stage I, degenerative-dystrophic changes in the lumbosacral spine, lower back pain. The therapy was prescribed — Chondroguard® intramuscularly every other day according to the following scheme: the first three injections (day 1, 3, and 5) 1 ml (100 mg), then, from the fourth injection (day 7) — 2 ml (200 mg) every other day, a course of 30 injections. Positive dynamics were achieved. No adverse events were noted during the treatment. The patient continued taking the nutraceutical Chondroguard® TRIO orally for 2 months. During the observational period, no adverse events were noted. Thus, in cases where post COVID-19 musculoskeletal pain is caused by joint involvement, chondroprotective therapy is effective: stage 1 — injections, stage 2 — oral therapy.

Keywords: post-COVID joint syndrome; pain syndrome; joint pain; osteoarthritis; symptomatic slow-acting drugs; chondroitin sulfate; Chondroguard®; Chondroguard® TRIO.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

For reference: Romanov ID, Shavlovskaya OA, Bokova IA. Admitting a patient with musculoskeletal pain following COVID-19 disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):109–114. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-109-114

Значительная часть пациентов, перенесших COVID-19, даже в период выздоровления продолжают испытывать стойкие симптомы, такие как выраженная слабость/усталость, одышка, боль в суставах, перепады настроения, нарушения памяти [1].

Предложено оценивать симптомы COVID-19 по фазам заболевания. После заражения вирусом часть пациентов могут оставаться здоровыми без признаков заболевания в течение последующих 6 мес [2]. Для пациентов, у которых появляются симптомы, течение заболевания разделяют на четыре стадии (первые 14 дней). Стадия 1 — легкая, у пациентов наблюдаются лихорадка, недомогание и сухой кашель, за которыми следует полное выздоровление. Стадия 2 характеризуется фазой пневмонии без гипоксии (2a) или с гипоксией (2b), при этом часть пациентов полностью выздоравливают, а некоторые из заболевших со множественными сохраняющимися симптомами переходят в «длительный ковид» (Long COVID). У ряда пациентов заболевание прогрессирует до стадии 3, когда развиваются острый респираторный синдром, шок, полиорганная недостаточность. Некоторые из этих пациентов умирают через 3 нед, остальные либо полностью выздоравливают, либо переходят в стадию 4 с частичным выздоровлением и развитием у них (через 6 мес) Long COVID [3].

В связи с отсутствием стандартизированных руководящих принципов и рекомендаций по лечению пост-острого COVID-19 Национальный институт передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в сотрудничестве с Шотландской межвузовской сетью руководящих принципов (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (Royal College of General Practitioners, RCGP) разработали краткое руководство по симптомам пост-COVID-19, направленное на выявление, оценку и управление долгосрочными последствиями COVID-19 [1].

В соответствии с предложенным руководством выделены: острый COVID-19 (acute COVID-19 Symptoms, ACS) — проявление симптомов длительностью до 4 нед; продолжающийся симптоматический COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) — от 4 до 12 нед; пост-COVID-19 синдром (post-COVID-19 syndrome) — симптомы развиваются во время или после периода инфекции, период длится более 12 нед и не может быть объяснен альтернативным диагнозом [4]. У пациентов с «пост-острыми последствиями COVID-19» (postacute sequelae of COVID-19, PASC) через 6 мес после перенесенного заболевания развиваются значительные ограничения в повседневной деятельности (ходьба, купание, одевание) [5]. Если симптомы наблюдаются от 12 до 31 нед после перенесенного COVID-19, то речь идет о длительном COVID (Long COVID symptoms, LCS) [6,7]. Наиболее часто в зарубежных статьях течение COVID-19 подразделяется на три основных периода: acute COVID-19, postacute COVID-19, post-COVID [8]. Если речь идет о затяжном течении COVID, то используется термин «Long COVID» [9], согласно новой Международной классификации болезней (МКБ) [10].

В большинстве описанных наблюдений отмечается, что наиболее частыми в периоды post-COVID-19 и Long COVID являются болевые синдромы различной локализа-

ции. Согласно проанализированным и суммированным данным описанных исследований [11], 92,3% пациентов с COVID-19 на момент госпитализации сообщают о проблемах со стороны опорно-двигательного аппарата. Через 1 мес после госпитализации болевой синдром наблюдается в 56,3% случаев; через 3 мес после перенесенного COVID-19 у 40,55% пациентов сохраняется миалгия, у 39,18% — боль в суставах, у 31,62% — боль в спине, у 24,74% — боль в нижней части спины; через 6 мес боль в суставах сохраняется в 18,59% случаев, миалгия — в 15,09%, боль в спине — в 14,39%, боль в нижней части спины — в 11,23%. У 50,8% пациентов, перенесших COVID-19, болевой синдром в суставах был выявлен впервые, из них 38,5% имели умеренно выраженную степень боли (≥ 3 баллов по визуальной аналоговой шкале) [12].

Последствия перенесенного COVID-19 проявляются в отдаленном периоде, и ниже мы приводим клинический случай пациентки, перенесшей COVID-19, с болевым синдромом.

Пациентка Т., 47 лет, обратилась на амбулаторный прием к врачу-неврологу с жалобами на периодически возникающую общую слабость, чувство онемения в ногах, головокружение, эмоциональную неустойчивость (слезливость, вспыльчивость, чего ранее за собой не замечала), трудности при запоминании новой информации, на умеренно выраженную боль в суставах (левом плечевом и левом тазобедренном — ТБС) и спине, возникающую при выполнении любых движений и иногда в покое, нарушение сна, изменение вкусовых ощущений (менее остро ощущает вкус и запах пищи, чем раньше).

Из анамнеза известно, что пациентка перенесла коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (вирус идентифицирован лабораторно), в среднетяжелой форме, с госпитализацией в период с 13.07.2021 по 17.08.2021. Болевой синдром в суставах и спине стала отмечать сразу после перенесенной коронавирусной инфекции. В течение 4 мес симптомы носили нарастающий характер. Сама пациентка считала эти неприятные болевые ощущения в мышцах и суставах проявлением астении вследствие заболевания. В течение последующего года пациентка лечилась самостоятельно, используя пероральные и топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), принимала курсы перорально витаминные комплексы, выполняла гимнастику и массаж. Также пациентка принимала комбинированные пероральные хондропротекторы (хондроитина сульфат + глюкозамин), два курса. Спустя 1,5 года после перенесенного COVID-19 у пациентки сохраняются болевые ощущения разной степени выраженности.

Объективно при осмотре в соматическом статусе отклонений от нормы не выявлено. Пациентка эмоционально лабильна, переживает за длительно сохраняющиеся дестабилизирующие симптомы и возможные последствия перенесенного заболевания. Хронические заболевания, курение, алкоголизм, травмы в анамнезе пациентки отрицает. Имеет повышенную массу тела (индекс массы тела — 29 кг/м²).

В неврологическом статусе: высшие мозговые функции не нарушены, ориентирована во времени, месте, пространстве, черепные нервы без патологии, в двигательной и чувствительной сфере отклонений от нормы не выявлено, патологических симптомов и знаков нет, сухожильные рефлексы без осо-

бенностей. Отмечаются болезненность при пальпации области левого плечевого сустава, ограничение при выполнении некоторых движений (подъем и отведение левой руки в сторону). Умеренная боль (3–4 балла по визуальной аналоговой шкале) в левом плече возникает каждый раз после работы по дому и проходит после отдыха. Пациентка иногда использует местную терапию: локально наносит гель НПВП.

Из анамнеза известно, что ранее пациентку беспокоили болезненные ощущения (тупые боли) в области проекции левого ТБС, возникающие к концу дня или после нагрузки, иногда с иррадиацией в левое бедро, а также боль в области поясницы, чувство скованности, затруднения при наклонах в стороны, возникающие после незначительных физических нагрузок, при смене положения тела. Боль в левом плечевом суставе стала отмечать через некоторое время после выписки из стационара. Основные вопросы, с которыми пациентка обратилась к врачу: как избежать дальнейшего прогрессирования заболевания суставов, какие профилактические упражнения ей надо выполнять, какие лекарственные препараты могут ей помочь.

Ранее пациентке уже была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов позвоночника и конечностей.

МРТ тазобедренных суставов (от 08.07.2020): отмечается неровность контура суставной поверхности головки большеберцовой кости и вертлужной впадины за счет мелких эрозий с чередующимися остеофитами, хрящевая пластинка суставных поверхностей истончена, дифференцируется фрагментарно, суставная щель значительно сужена, суставная капсула не уплотнена, в суставной полости определяется минимальное количество свободной жидкости. Выявлены МР-признаки деформирующего остеоартрита (ОА) левого ТБС I стадии.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (от 01.12.2020): МР-признаки дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника (остеохондроз, спондилез, спондилоартрит), грыжа диска L_V–S_I без деформации дурального мешка, протрузии дисков L_{II}–III, L_{III}–IV, L_{IV}–V (0,3–0,35 см). Нарушение статической функции позвоночника. Грыжи Шморля тел L_{II}–V.

Рентгенография левого плечевого сустава (от 10.11.2021): выявлены признаки деформирующего артрита левого плечевого сустава в виде сужения суставной щели, субхондрального склероза суставных поверхностей, кистовидная перестройка костной структуры в области головки и суставной впадины (в области дна — небольшой участок разрежения). (Данные рентгенограммы свидетельствуют о наличии у больной ОА левого плечевого сустава I стадии, впервые выявленного. — Прим. авт.)

Диагноз: постковидный синдром (заражение SARS-CoV-2 лабораторно подтверждено 13.07.2021). Артрит левого плечевого сустава, деформирующий ОА левого ТБС I стадии, дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника, боль в нижней части спины.

Для кодирования постковидных изменений врачи могут использовать код G93.3 «Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни» (по МКБ 10-го пересмотра). Кроме сильного истощения при вирусном заболевании могут наблюдаться и другие симптомы (нарушение сна, проблемы с концентрацией внимания и боль). Вначале ставится диагноз по G93.3, затем производится его расширение/уточнение. Пример диагноза: «Синдром утомляемости после пере-

несенной вирусной болезни, постковидный суставной синдром с развитием реактивного артрита левого плечевого сустава» и т. д.

С учетом данных анамнеза (ОА I стадии левого плечевого сустава и ТБС) и согласно рекомендациям Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) 2019 г. [13] и Ассоциации ревматологов России [14] пациентке был назначен курс внутримышечной терапии хондроитина сульфатом (ХС), имеющий наивысший уровень достоверности доказательств (I) и уровень убедительности рекомендаций (A). Лекарственным препаратом ХС с доказанной высокой эффективностью и безопасным профилем в отношении гонартроза и коксартроза является Хондрогард® [15, 16]. Хондрогард® назначали внутримышечно через день по схеме: первые три инъекции (1, 3, 5-й день) — по 1 мл (100 мг), далее, с 4-й инъекции (7-й день), — по 2 мл (200 мг) через день, курсом 30 инъекций. При необходимости пациентке рекомендовано смазывать область левого плечевого сустава топическими НПВП. Также больной были рекомендованы щадящий двигательный режим, диета. Оценка состояния была проведена по окончании курса терапии (через 1,5 мес). Субъективно пациентка отметила положительную динамику выраженности болевого синдрома. Нежелательных явлений не зафиксировано. После окончания курса терапии Хондрогардом® пациентке было рекомендовано продолжить курс пероральной хондропротективной терапии.

На повторной консультации пациентка сообщила, что после проведенного курса терапии препаратом Хондрогард® перешла на пероральный прием фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО, который принимала в течение 2 мес по одному пакетику в день. В состав фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО входят ХС 1200 мг, глюкозамина сульфат (ГС) 1500 мг и неденатурированный коллаген II типа (НК-II) 40 мг.

Назначение в качестве нутритивной поддержки фармаконутрицевтиков, содержащих ХС, ГС, НК-II, оправданно, поскольку на фоне приема НК-II наблюдается статистически значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1β и 6, фактор некроза опухоли α — ФНОα), С-реактивного белка в сыворотке крови и матриксных протеиназ и ядерного фактора κВ (NF-κВ) в синовиальной жидкости коленного сустава. НК-II статистически значимо ингибирует продукцию простагландина Е₂ (на 20%) и экспрессию генов, кодирующих провоспалительные белки [17, 18].

Обсуждение

Согласно «Методическим рекомендациям по лечению больных с последствиями COVID-19» (от 26.10.2023), разработанным экспертами Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Национального научного общества инфекционистов и Союза реабилитологов России, российские эксперты рассматривают в качестве одного из вариантов клинических проявлений Long COVID формирование суставного синдрома [19]. Продолжительность периода от перенесенного COVID-19 до манифестации суставного синдрома составляет от 1 до 6 мес (что наблюдается у нашей больной).

Постковидный суставной синдром может быть связан с развитием поствирусного артрита, который выявляется на фоне COVID-19 или в ближайшее время (1–4 нед) после перенесенной вирусной инфекции. Поствирусный артрит отмечен у 22,6% пациентов и характеризуется быстрой обратной динамикой суставного синдрома на фоне элиминации вируса и применения НПВП. Данный вариант артрита характеризуется моно/олигоартритом коленных, голеностопных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов, а также припухлостью периартикулярных мягких тканей, отсутствием деструктивных изменений в суставах [19]. В данном случае указанные проявления у нашей пациентки не наблюдались, и ОА локализуется в области левого плечевого сустава.

Также возможно формирование так называемого недифференцированного артрита – воспалительного артрита, не соответствующего критериям ни одного иммуновоспалительного заболевания суставов. Недифференцированный артрит может трансформироваться в ОА. На начальных этапах развития он характеризуется формированием асимметричного синовита, чаще коленных суставов, болью при приседании на корточки и при спуске/подъеме по лестнице, а также непродолжительной (10–15 мин) скованностью. Среди пациентов с недифференцированным артритом у 80% отмечалась средняя степень тяжести течения COVID-19, определенный диагноз ревматического заболевания был верифицирован в 49% случаев в течение 3–6 мес [19]. В данном случае имело место среднетяжелое течение COVID-19, однако клинические проявления у нашей пациентки другие.

Суставной синдром, развившийся после перенесенного COVID-19, может быть также дебютом системных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др. [19].

Своевременное обращение к врачу помогло выявить начальные проявления артрита левого плечевого сустава у данной пациентки и назначить адекватную терапию симптоматическими лекарственными средствами замедленного действия, способствующими замедлению деградационных компонентов хряща и прогрессирования болезни. Данные препараты относятся к средствам длительного действия, так как эффект от лечения проявляется только спустя большой промежуток времени, что требует динамического наблюдения и повторных осмотров больного.

Лечение пациентки проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями, согласно новым Правилам оказания медицинской помощи, вступающим в силу с 01.01.2022: «Медицинская организация обязана обеспечивать оказание медицинскими работниками медицинской помощи на основе клинических рекомендаций» [20–22].

Прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 и возникающее в ответ на инфекцию системное иммунное воспаление вызывают поражение ткани сустава. Согласно недавно проведенным систематическим анализам, общая распространенность длительного COVID колеблется от 9 до 63%, что в 6 раз выше, чем при аналогичных состояниях, связанных с поствирусной инфекцией [23]. Длительный COVID в первую очередь подразумевает наличие по крайней мере одного из следующих симптомов: усталость, одышка, когнитивные нарушения, астения, боль в суставах, мышечные спазмы, кашель, нарушения сна, тахикардия, нарушение запаха/вкуса, головная боль, боль в груди и депрессия. Некоторые из перечисленных симптомов наблюдаются в приведенном клиническом случае.

Согласно Методическим рекомендациям по лечению больных с последствиями COVID-19 в схеме медикаментозного лечения пациентов с ОА рекомендуется применять симптоматические лекарственные средства замедленного действия, среди которых предпочтение отдается парентеральным формам фармацевтически стандартизированных препаратов – ХС и ГС.

ГС и ХС являются ингибиторами сигнального каскада NF-κB, который участвует в реализации биологических эффектов провоспалительного цитокина (ФНОα) [13], избыточная активность которого связана с формированием цитокинового шторма при COVID-19.

Для достижения наиболее выраженного терапевтического эффекта курс хондропротективной терапии должен проводиться длительно, поэтапно. Например, в качестве стартовой терапии можно начать с инъекционного введения препарата Хондрогард® по схеме (1-й этап) с последующим переходом на пероральный прием фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО (2-й этап). Благоприятный профиль безопасности препарата Хондрогард® при длительном курсе терапии, возможность поддержания активного функционального состояния суставов, удобство для пациента при длительном приеме (на 2-м этапе – внутрь) дают право рекомендовать данный курс терапии пациентам с болевыми синдромами на фоне ОА.

Заключение

Фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО содержит активные компоненты (ГС – 1500 мг, ХС – 1200 мг, НК-II – 40 мг), эффективность и безопасность применения которых доказаны при ОА [24]. Для пациентов со скелетно-мышечной болью, вызванной суставным синдромом, вторым этапом после проведенного курса инъекционной хондропротективной терапии может быть рекомендован фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО, который может повысить compliance за счет удобного режима приема 1 раз в день.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, et al. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jun 30;12:686029. doi: 10.3389/fimmu.2021.686029
- Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab*. 2020 Jul;2(7):572–85. doi: 10.1038/s42255-020-0237-2. Epub 2020 Jun 30.
- Jarrott B, Head R, Pringle KG, et al. “LONG COVID” – A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Feb;10(1):e00911. doi: 10.1002/prp.2911
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 Rapid Guideline. In: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. 2020. PMID: 33555768. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601–15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22.

6. Hossain MA, Hossain KMA, Saunders K, et al. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health*. 2021 Dec;6(12):e006838. doi: 10.1136/bmjgh-2021-006838
7. Centers for Disease Control and Prevention. Post-Covid Conditions. In: Information for Healthcare Providers. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
8. Bakilan F, Gökmen IG, Ortanca B, et al. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11):e14734. doi: 10.1111/ijcp.14734. Epub 2021 Aug 18.
9. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al; TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021 Sep;114(9):428-42. doi: 10.1177/01410768211032850. Epub 2021 Jul 15.
10. Summary of ICD coding for COVID-19. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/COVID-19-coding-icd10.pdf>
11. Шавловская ОА, Бокова ИА, Шавловский НИ. Постковидный болевой синдром: обзор международных наблюдений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):91-97. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-91-97 [Shavlovskaya OA, Bokova IA, Shavlovskiy NI. Post-COVID pain syndrome: a review of international observations. *Nevrologiya, eiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):91-97. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-91-97 (In Russ.)].
12. Ojeda A, Calvo A, Cunat T, et al. Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors. *Eur J Pain*. 2022 Mar;26(3):680-94. doi: 10.1002/ejp.1897. Epub 2021 Dec 15.
13. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», 2013 г., с дополнениями 2016 г. Доступно по ссылке: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения 15.11.2023). [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu osteoartrroza. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya "Assotsiatsiya revmatologov Rossii", 2013 g., s dopolnениями 2016 g. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis. All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia", 2013, with additions in 2016]. Available from: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (accessed 15.11.2023) (In Russ.)].
15. Клинические рекомендации Минздрава России «Гонартроз». 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1 (дата обращения 15.11.2023). [Klinicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii "Gonartroz". 2021 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Gonarthrosis". 2021]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1 (accessed 15.11.2023) (In Russ.)].
16. Клинические рекомендации Минздрава России «Коксартроз». 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1 (дата обращения 15.11.2023). [Klinicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii "Koksartroz". 2021 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Coxarthrosis". 2021]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1 (accessed 15.11.2023) (In Russ.)].
17. Шавловская ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ. Точки приложения неденатурированного коллагена II типа в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):40-5. doi: 10.17116/jnevro202212211140 [Shavlovskaya OA, Gromova OA, Torshin IYu. Points of undenatured type II collagen application in musculoskeletal pain syndromes treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11):40-5. doi: 10.17116/jnevro202212211140 (In Russ.)].
18. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Шавловская ОА. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология*. 2022;16(4):111-6. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Shavlovskaya OA. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):111-6. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116 (In Russ.)].
19. Методические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по лечению больных с последствиями COVID-19 «Особенности течения Long COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). Москва; 2021. 217 с. Доступно по ссылке: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METODICHESKIE%20РЕКОМЕНДАЦИИ.pdf> (дата обращения 15.11.2023). [Metodicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov (RNMOT) po lecheniyu bol'nykh s posledstviyami COVID-19 "Osobennosti techeniya Long COVID infektsii. Terapevticheskiye i reabilitatsionnyye meropriyatiya" (utverzhdены na XVI Natsional'nom Kongresse terapevtov 18.11.2021) [Methodological recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNSOT) for the treatment of patients with consequences of COVID-19 "Features of the course of Long COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures" (approved at the XVI National Congress of Therapists on November 18, 2021). Moscow; 2021. 217 p. Available from: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METODICHESKIE%20РЕКОМЕНДАЦИИ.pdf> (accessed 15.11.2023) (In Russ.)].
20. Стандарты и порядки оказания медицинской помощи. Клинические рекомендации. Доступно по ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141711/529d8da5a3fd5a6e7bac9da26bc0f1ce1c48b77a/ (дата обращения 15.11.2023). [Standarty i poryadki okazaniya meditsinskoy pomoshchi. Klinicheskiye rekomendatsii [Standards and procedures for providing medical care. Clinical recommendations]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141711/529d8da5a3fd5a6e7bac9da26bc0f1ce1c48b77a/ (accessed 15.11.2023) (In Russ.)].
21. Приказ Минздрава России от 20.05.2021 № 17-4/И/1-7530 «О переходе медицинских организаций на работу в соответствии с клиническими рекомендациями с 1 января 2022 года». Доступно по ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385664/ (дата обращения 15.11.2023). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.05.2021 № 17-4/I/1-7530 "O perekhode meditsinskikh organizatsiy na rabotu v sootvetstvii s klinicheskimi rekomendatsiyami s 1 yanvarya 2022 goda" [Order of the Ministry of Health of Russia dated May 20, 2021 No. 17-4/I/1-7530 "On the transition of medical organizations to work in accordance with clinical recommendations from January 1, 2022"]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385664/ (accessed 15.11.2023) (In Russ.)].
22. Проект акта «Об утверждении порядка поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Доступно по ссылке: <https://regulation.gov.ru/projects#npa=120691> (дата обращения 15.11.2023). [Proyekt akta "Ob utverzhdenii poryadka po etapnogo perekhoda meditsinskikh organizatsiy k okazaniyu meditsinskoy pomoshchi na osnove klinicheskikh rekomendatsiy, razrabotannykh" (дата обращения 15.11.2023).

i utverzhdenykh v sootvetstvi s chastyami 3, 4, 6-9 i 11 stat'i 37 Federal'nogo zakona ot 21.11.2011 № 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii" [Draft act "On approval of the procedure for the phased transition of medical organizations to the provision of medical care based on clinical recommendations developed and approved in accordance with parts 3, 4, 6-9 and 11 of Article 37 of the Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation"]]. Available from: <https://regulation.gov.ru/projects#npa=120691> (accessed 15.11.2023) (In Russ.).

23. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med.* 2023 Apr 19;133(4):16402. doi: 10.20452/pamw.16402. Epub 2023 Jan 9.

24. Данилов АлБ, Лила АМ, Маджидова ЁН и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.*

2023;15(2):134-46. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146

[Danilov AlB, Lila AM, Majidova YoN, et al. New pharmaconutraceutical Chondroguard® TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):134-46. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
08.09.2023/29.11.2023/01.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Романов И.Д. <https://orcid.org/0009-0003-0874-2834>
Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>
Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>

Нейрогуморальные ворота для вхождения коронавируса в центральную нервную систему через «решето» черепа



Николенко В.Н., Оганесян М.В., Ризаева Н.А., Никитина А.Т.,
Павлив М.П., Полякова А.В., Созонова Е.А., Хабибов М.Н.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Недавние исследования показали, что в головном мозге существуют различные дренажные системы. Дренаж цереброспинальной и интерстициальной жидкостей приводит к образованию внутримозговой (внутричерепной) лимфы, которая становится частью лимфатической системы. Позже лимфатическая система была разделена на пери- и параваскулярные пространства, хотя их наличие все еще не доказано. В статье представлены данные об анатомии решетчатой пластинки, ее возрастных изменениях, особенностях лимфатической системы и о теории существования лимфатических сосудов в данной области. Также мы выдвинули гипотезу, что помимо классической точки зрения, предполагающей проникновение вирусов в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер или с помощью иммунных клеток, существуют иные пути проникновения возбудителя, например посредством лимфатической системы. Рассматриваются возможные пути движения цереброспинальной и интерстициальной жидкостей по структурам нервной и других систем. Решетчатая пластинка рассматривается в качестве возможных входных ворот в ЦНС для вирусов, в частности для вируса SARS-CoV-2. В нашем обзоре мы изучили вероятные механизмы распространения SARS-CoV-2 в ЦНС, а также возможные последствия перенесенного вирусного заболевания.

Ключевые слова: решетчатая пластинка; лимфатическая система; COVID-19; обонятельный эпителий; гематоэнцефалический барьер.

Контакты: Арина Тимофеевна Никитина; arinia2000@yandex.ru

Для ссылки: Николенко ВН, Оганесян МВ, Ризаева НА, Никитина АТ, Павлив МП, Полякова АВ, Созонова ЕА, Хабибов МН. Нейрогуморальные ворота для вхождения коронавируса в центральную нервную систему через «решето» черепа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-115-121

Neurohumoral gate for the entry of coronavirus into the central nervous system through the cribriform plate of the skull
Nikolenko V.N., Oganessian M.V., Rizaeva N.A., Nikitina A.T., Pavliv M.P., Polyakova A.V., Sozonova E.A., Khabibov M.N.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Recent research has shown that there are different drainage systems in the brain. During the drainage of cerebrospinal and interstitial fluids, intracerebral (intracranial) lymph is formed, which becomes part of the glymphatic system. Later, the glymphatic system was subdivided into peri- and paravascular spaces, but their existence has not yet been proven. The article contains data on the anatomy of the lamina cribrosa, its age-related changes, the characteristics of the lymphatic system and the theory of the existence of glymphatic vessels in this area. We also hypothesize that in addition to the classical view, which assumes that viruses enter the central nervous system (CNS) through the blood-brain barrier or with the help of immune cells, there are other routes of pathogen entry, for example through the glymphatic system. Possible routes of movement of cerebrospinal and interstitial fluids through the structures of the nervous system and other systems are considered. The lamina cribrosa is considered a possible portal of entry for viruses into the CNS, in particular for the SARS-CoV-2 virus. In our review, we analyzed the likely mechanisms of SARS-CoV-2 spread in the central nervous system and the possible consequences of previous viral disease.

Keywords: cribriform plate; glymphatic system; COVID-19; olfactory epithelium; blood-brain barrier.

Contact: Arina Timofeyevna Nikitina; arinia2000@yandex.ru

For reference: Nikolenko VN, Oganessian MV, Rizaeva NA, Nikitina AT, Pavliv MP, Polyakova AV, Sozonova EA, Khabibov MN. Neurohumoral gate for the entry of coronavirus into the central nervous system through the cribriform plate of the skull. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):115–121. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-115-121

С древних времен изучение анатомии мозга вызывало большой интерес. Многие исторические свидетельства описывают процесс ритуальных церемоний, таких как мумификация, с извлечением мозга через решетчатую пластинку, в первую очередь через ноздри [1].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):115–121

В дальнейших исследованиях были выяснены и описаны анатомические и функциональные структуры мозга. Сегодня ученые все еще продолжают изучать его. Еще до нашей эры греческий врач Гиппократ заметил, что между черепом и полостью носа может быть связь. По его наблю-

дениям, пациенты с энцефалитом не выздоравливали, пока гной не вышел из носа [2].

П. Маскани (P. Mascagni) в 1787 г. обратился к вопросу о наличии и развитии лимфатических сосудов и написал исследование под названием «De lymphaticis profundis capitis et colli» [3]. В дальнейшем разные ученые [4–8] подтвердили существование функционального дренажа через эти сосуды, а также описали сформированные ими маршруты.

Лимфатическая система является дополнительным путем оттока лимфы. Данная система образована ножками астроцитов и эндотелиальными клетками сосудов головного мозга. Также существуют сведения о возникновении нейродегенеративных заболеваний при поражениях этой сложной системы. Лимфа образуется за счет оттока цереброспинальной (ЦСЖ) и интерстициальной (ИСЖ) жидкости, первая вырабатывается сосудистым сплетением, вторая отводится через церебральные капилляры [9, 10].

В настоящее время дренажные пути центральной нервной системы (ЦНС) представляют интерес не только из-за их анатомического строения и физиологии, но и из-за того, что они могут быть наиболее вероятными путями распространения самого обсуждаемого вируса — SARS-CoV-2 — в ЦНС.

Одна из важнейших частей решетчатой кости — решетчатая пластинка, так как из-за своего расположения и анатомии она способствует проникновению экзогенных инфекций в мозг. Поскольку обонятельный эпителий, необходимый для передачи информации об ароматах в обонятельный центр мозга, имеет прямой контакт с окружающей средой, он уязвим для вирусной инвазии и представляет собой прямой путь к ЦНС [11, 12]. Есть свидетельства того, что SARS-CoV-2 вызывает потерю обоняния и вкуса [13]. Этот факт может способствовать подтверждению теории о нейро-трансмукозном пути проникновения вируса через периферическую нервную систему.

Анатомия «решета» черепа

Решетчатая пластинка — это верхняя часть решетчатой кости, расположенная в передней черепной ямке. Ее длина составляет примерно 20,7 мм, ширина — 3,1 мм спереди и 5,7 мм сзади [14]. На средней линии решетчатой пластинки имеется важный отросток треугольной формы — петушиный гребень (*crista galli*) высотой 13,4 мм, он служит медиальной стенкой обонятельной ямки. Если он содержит воздух, его называют синусом Палфина.

Клиницисты идентифицируют основание носа как область, где воздушные полости костей и передняя черепная ямка разделены пластиной со слизистой оболочкой и дуральным слоем, крышей которой является носовая полость [15]. А решетчатая пластинка — это центральная часть его крыши. По бокам петушиного гребня (*crista galli*) расположены две обонятельные ямки, а в их задних частях находятся обонятельные луковицы. Рядом с *crista galli* имеется несколько отверстий: маленькие круглые с боковой стороны и более крупные овального типа непосредственно рядом с ними.

На передней стороне решетчатой пластинки расположены две борозды, в одной из которых находится отросток твердой мозговой оболочки, а в другой — передние ре-

шетчатые артерия и нерв. По обе стороны от перпендикулярной пластинки, расположенной рядом с решетчатой пластиной, находятся решетчатые лабиринты, которые содержат раковины, каналы и протоки, открывающиеся в пазухи черепа и, по-видимому, являющиеся путями в полость черепа [16].

Перед петушиным гребнем находится слепое отверстие, через которое может проникать небольшая вена, приводящая к образованию нососфронтального родничка у эмбриона.

Боковая пластинка — самая тонкая часть решетчатой пластинки и всего черепа, ее ширина составляет около 0,05 мм [17]. Части лобной и решетчатой костей, называемые полуканалами, образуют орбитокраниальный канал, по которому проходят передний решетчатый нерв и сосуды.

Существует решетчатая борозда, через которую проходит передняя менингеальная артерия, оканчивающаяся передней лицевой и передней носовой артериями, которые через решетчатые отверстия достигают полости носа и образуют анастомоз с задней решетчатой артерией [17, 18].

У эмбриона хрящевая капсула носа формируется одновременно с решетчатой пластинкой, происходящей из первичной мезенхимы носовой полости, на 11–13-й стадии по классификации Carnegie [19]. Эта капсула состоит из двух пластин, расположенных сбоку сагиттально, и непарного хряща носовой перегородки в центре, образующегося после слияния вышеуказанных частей с отверстиями, называемыми обонятельными фенестрами, на задней стороне [20].

Барьер между кровью и мозгом, очистка и восстановление

Общий объем отфильтрованной через эндотелий сосудов плазмы составляет 20 л в день, из них примерно 17 л возвращаются в вены, а 3 л остаются в виде ИСЖ или во внеклеточном пространстве [21]. Последние 3 л могут реабсорбироваться в кровотоки через лимфатическую систему. Ключевую роль в формировании ИСЖ играют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) внутри мозга и несжимаемое состояние черепа. Лимфатическая система включает в себя циркуляцию и обмен ЦСЖ и ИСЖ.

Расширенный обзор современных исследований дает исчерпывающую информацию о терминологии, развитии и сущности лимфатической системы и менингеальных лимфатических сосудов, а также их роли в обмене жидкости в ЦНС [22].

ЦСЖ образуется в сосудистых сплетениях, проходит через желудочки и реабсорбируется в вены через пахионовы грануляции и паутинные ворсинки, а также через носовые лимфатические сосуды, черепные и спинномозговые нервы [9]. В решетчатой пластинке расположен один из наиболее важных каналов субарахноидальных мозговых оболочек, позволяющий иммунным клеткам проникать в носовые и шейные лимфатические узлы. В то же время ИСЖ отводится от головного мозга к шейным лимфатическим узлам через церебральные капилляры [10].

В недавнем исследовании, проведенном M. Lohrberg и соавт. [23], говорится о том, что зрительный нерв и носослезный канал являются дополнительными путями для дренажа жидкости в шейные лимфатические узлы.

Лимфатическая система, пери- и параваскулярные пространства

В середине XX в. проводились исследования лимфатических сосудов головного мозга, и наиболее ценным из них была исследовательская работа Г.Д. Бурдей [24]. Предполагается, что отток ЦСЖ происходит через венозную систему, но наряду с этим путем существует также ряд дополнительных, таких как, например, путь в лимфатическую систему через периневральные пространства [25]. Есть два неочевидных термина: пара- и периваскулярные пространства. Пространство между мягкой мозговой оболочкой и ножками астроцитов называется параваскулярным путем, или пространством Вирхова–Робина [26]. А ток жидкости в базальных мембранах между гладкомышечными клетками идет в пространстве, называемом периваскулярным [27]. Есть два варианта периваскулярных пространств, располо-

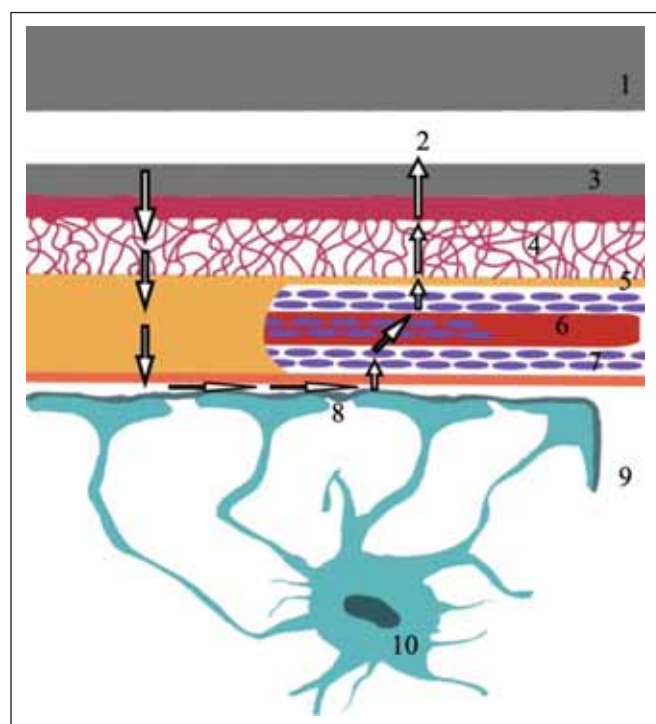


Рис. 1. Лимфатическая система. Схематическое изображение пери- и параваскулярного пространства. 1 — твердая мозговая оболочка (*dura mater*); 2 — периваскулярный ток жидкости (*perivascular flow*); 3 — паутинная оболочка (*arachnoid*); 4 — подпаутинное пространство (*subarachnoid cavity*); 5 — мягкая мозговая оболочка (*pia mater*); 6 — эндотелий сосуда (*endothelium*); 7 — гладкомышечные клетки (*smooth muscle cell*); 8 — параваскулярный ток жидкости (*paravascular flow*); 9 — паренхима мозга (*brain parenchyma*); 10 — астроцит (*astrocyte*)

Fig. 1. Glymphatic system. Schematic image of the peri- and paravascular spaces.

1 — *dura mater*; 2 — *perivascular fluid flow*; 3 — *arachnoid*; 4 — *subarachnoid cavity*; 5 — *pia mater*; 6 — *vascular endothelium*; 7 — *smooth muscle cells*; 8 — *paravascular fluid flow*; 9 — *brain parenchyma*; 10 — *astrocyte*

женных вдоль субарахноидальных и внутричерепных артерий: во-первых, пространство между мягкой мозговой оболочкой и адвентицией сосудов; во-вторых, пространство между средней оболочкой сосудов, медией и общей пияльно-адвентициальной оболочкой при соединении пияльных мозговых оболочек и адвентиций [24].

Такое представление соответствует идее о структуре интраадвентициальных пространств, которые в исходном описании также называются пространствами Вирхова–Робина [26]. По направлению к капиллярам эти стенки соединяются, и периваскулярное пространство постепенно закрывается. Параартериальные пространства расположены между пияльным (пияльно-адвентициальным) листком, т. е. внешней стенкой периаартериальных пространств, и пияльным листком на поверхности мозга, за которым расположена пограничная глиальная мембрана [24]. Периаартериальные пространства, по-видимому, изолированы от субарахноидальной ЦСЖ и субпияльного пространства, хотя существование последнего не доказано [24]. Наружная поверхность стенки капилляра представляет собой базальную мембрану эндотелия; она плотно прилегает к базальной мембране ножек астроцитов как часть пограничной мембраны, являясь в свою очередь частью ГЭБ [28]. Чаше существование подобных периаартериальных и перивенальных пространств отрицается.

Существуют пара- и периваскулярные лимфатические пути (рис. 1). Параваскулярные пути между мягкой мозговой оболочкой сосудов и граничащей с ней глиальной мембраной служат путем притока ЦСЖ в мозг для межклеточного обмена [24]. Они распространяются на венозные сосуды, на уровне которых действуют как пути оттока. Периваскулярные же пространства формируются внутри адвентиции и по ходу базальных мембран медии вдоль артериальных сосудов, замыкаясь перед капиллярами [24].

Примечательно, что субарахноидальное введение контрастных веществ сопровождается параваскулярным оттоком, а интрапаренхиматозное — периваскулярным [29].

Был сделан важный вывод [28], что пери- и параваскулярная системы работают как вместе, так и по отдельности, в зависимости от локальных функциональных состояний головного мозга.

Распространение вируса

Известно, что коронавирусы обладают четырьмя различными структурными белками в зависимости от их расположения и функции; все они кодируются на 3'-конце вирусной положительной одноцепочечной РНК: S (шип), М (мембрана), Е (оболочка), N (нуклеокапсид) белков. Главная цель вируса — прикрепиться к мембране клетки-хозяина, это достигается прикреплением через рецептор S-белка. В частности, спайк-белки коронавирусов проникают через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и связываются с клетками [30]. Эти рецепторы широко распространены в организме, особенно важно упомянуть их распределение в мозжечке, оливковых и таламических ядрах [31], дорсальном комплексе блуждающего нерва (кардиореспираторном центре) [32], глиальных клетках в нейронах головного и спинного мозга [33] и особенно в стволе головного мозга [34]. Необходимо отметить, что аналог HCoV в опытах на грызунах показал возможность апоптоза нейронов у мышей [35].

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Такое расположение, к сожалению, может привести к развитию коронавирусного энцефалита. М-белок является важнейшим структурным белком, в то время как Е-белок ускоряет слияние и выход вируса, N-белок присоединяется к РНК [36].

ЦНС — хорошо защищенная структура, однако она может быть заражена вирусами, проникающими через ГЭБ, через периферические нервы, особенно обонятельные, а также посредством иммунных клеток [37–40].

Существует также альтернативный путь проникновения вируса в мозг — с помощью мембранного рецептора CD147 [41, 42].

Дендриты обонятельных нейронов заканчиваются на поверхности обонятельного эпителия, который выстилает пространство верхних дыхательных путей и уязвим для экзогенных патогенов [37–40]. Обонятельный эпителий — наиболее уязвимая часть нервной системы, поскольку он постоянно подвергается внешнему воздействию [43].

Биопсия обонятельного эпителия показывает, что у пациентов с anosmией, вызванной различными заболеваниями, имеется значительное рубцевание обонятельного

эпителия, количество обонятельных волосков в функционирующих клетках снижено или уменьшается количество обонятельных рецепторных клеток [43].

Обонятельный эпителий состоит из сенсорных нейронов и метапластического респираторного эпителия, который не является сенсорным, увеличение объема последнего возможно из-за пагубного воздействия окружающей среды, приводящего к атрофии сенсорных клеток [44]. Интересно, что люди старшего возраста более уязвимы к инфекции SARS-CoV-2, хотя у них снижена экспрессия АПФ2 и меньше обонятельных рецепторов [45].

Информация о запахах передается аксонами обонятельных сенсорных нервов, проходящих через решетчатую пластинку к обонятельной луковице [46].

Таким образом, данный путь является прямой связью между окружающей средой и головным мозгом и, к сожалению, крайне уязвим для вирусов [11, 12].

Имеются данные о нейротрансмуккозном проникновении SARS-CoV-2 через периферические нервные структуры в ЦНС назад по обонятельному тракту, что приводит к появлению таких симптомов, как изменение обоняния и нарушение вкуса [47].

Баланс между освобождением от вирусов и регенерацией тканей важен для ЦНС, поскольку разрушение нервных клеток вирусами или гранзимами и перфоринами иммунных клеток может быть фатальным [37]. Интерфероны и факторы некроза опухолей способствуют выведению вируса [48–54].

В настоящее время ранние нарушения функции обонятельной системы играют решающую роль в диагностике нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Существует несколько типов обонятельной дисфункции: полная и частичная anosmia, гипосмия, дизосмия, обонятельная агнозия и гиперосмия. Поражения этой системы могут быть униполярными или биполярными.

Нарушения обоняния в первую очередь связаны с возрастом. Большинство людей старше 65 лет испытывают резкое снижение обонятельной чувствительности [55–57].

С возрастом количество обонятельных нейронов и митральных клеток в обонятельных луковицах уменьшается, также происходит окостенение и закрытие отверстий решетчатой пластинки [56, 57]. Можно предположить, что в пожилом возрасте многие поражения происходят из-за нарушений в кровоснабжении во время заболеваний и происходит неполное восстановление обонятельного эпителия после инфекций, поскольку с годами пролиферация базальных и стволовых

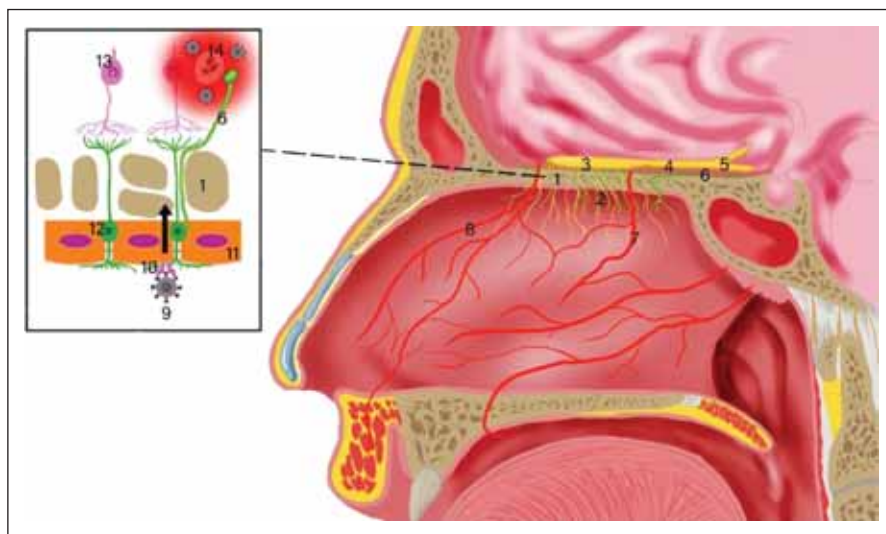


Рис. 2. Схематическое изображение пути проникновения COVID-19 в ЦНС — периневрально и по лимфатическим сосудам. Периферическое воспаление распространяется на головной мозг, поражая обонятельные луковицы.

1 — решетчатая пластинка (*lamina cribrosa*); 2 — обонятельные нити (*fila olfactoria*); 3 — обонятельная луковица (*bulbus olfactorius*); 4 — обонятельный тракт (*tractus olfactorius*); 5 — медиальная и латеральная обонятельные полоски (*striae olfactoriae medialis et. lateralis*); 6 — лимфатический сосуд; 7 — задняя решетчатая артерия (*a. ethmoidalis posterior*); 8 — передняя решетчатая артерия (*a. ethmoidalis anterior*); 9 — SARS-CoV-2; 10 — рецептор АПФ2 (ACE2); 11 — обонятельный эпителий; 12 — чувствительный обонятельный нейрон; 13 — митральная клетка; 14 — участок воспаления

Fig. 2. Schematic image of the penetration of COVID-19 into the central nervous system — perineurally and via lymphatic vessels. The peripheral inflammation spreads to the brain and affects the olfactory bulbs.

1 — *lamina cribrosa*; 2 — *olfactory filaments (fila olfactoria)*; 3 — *olfactory bulb (bulbus olfactorius)*; 4 — *olfactory tract (tractus olfactorius)*; 5 — *medial and lateral olfactory striae (striae olfactoriae medialis et. lateralis)*; 6 — *lymphatic vessel*; 7 — *posterior ethmoidal artery (a. ethmoidalis posterior)*; 8 — *anterior ethmoidal artery (a. ethmoidalis anterior)*; 9 — *SARS-CoV-2*; 10 — *ACE-2 receptor (ACE2)*; 11 — *olfactory epithelium*; 12 — *sensitive olfactory neurone*; 13 — *mitral cell*; 14 — *focus of inflammation*

клеток значительно уменьшается, а стенки сосудов становятся хрупкими. Вирусные инфекции часто протекают бессимптомно и могут оставаться незамеченными. Таким образом, можно предположить, что многие случаи обонятельных расстройств неизвестной этиологии являются результатом нераспознанных вирусных инфекций [57].

Пути инфицирования SARS-CoV-2

Основная цель коронавируса — проникнуть в респираторный, а затем и в нейрональный эпителий. В экспериментах на грызунах процесс нейроинвазии происходит путем ретроградного распространения по периферическим нервам, и длится он 7 дней [33]. Кроме того, вирус может достичь мозга, проникая через ГЭБ.

Предполагается, что слизистая оболочка носа может быть местом скопления и размножения вируса (рис. 2). Инфекция COVID-19 может быть связана с острой дыхательной недостаточностью и неврологическими симптомами: тошнотой, головной болью и рвотой. Он может передаваться через аксоны от хеморецепторов и механорецепторов легкого в кардиореспираторный центр в продолговатом мозге. Недавно открытая лимфатическая система может играть важную роль в качестве входных ворот для SARS-CoV-2 в ЦНС вследствие ее широко распространенных связей с головным мозгом и шейными или обонятельными лимфатическими дренажными сосудами. Эта точка зрения подтверждается тем фактом, что некоторые пациенты с COVID-19 страдают синуситами околоносовых пазух носа из-за закупорки местных лимфатических сосудов [9].

Примечательно, что имеются данные о существовании лимфатических сосудов внутри решетчатой пластинки, связанных со слизистой оболочкой носа. Кроме того, A. Aspelund и соавт. [8] подтверждают наличие лимфатических сосудов, вступающих в решетчатую пластинку.

Также по обе стороны от решетчатой пластинки проходят лимфатические сосуды из черепа к слизистой оболочке носа [8].

Предполагается, что в этих сосудах происходит очищение ЦСЖ в области решетчатой пластинки через оболочку обонятельного нерва [7, 8].

Примечательно, что при заражении ковидом неврологические симптомы возникают раньше гастроинтестинальных. Этот факт может служить подтверждением связи между пищеварительной системой и ЦНС через периферические лимфатические сосуды и лимфатическую систему мозга. В некоторых зарегистрированных случаях было установлено, что этот вирус может распространяться в пищеварительной системе организма, а затем проникать в ЦНС через кишечные нервы и лимфатические сосуды. Таким образом, существует корреляция между желудочно-кишечными и неврологическими симптомами из-за лимфатических сосудов.

Заключение

Таким образом, ненейрональный путь является не менее значимым, чем другие, хорошо изученные ранее пути распространения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС. Вирусная инвазия может происходить через решетчатую пластинку — выступающую часть решетчатой кости. Особенности строения решетчатой пластинки, а именно — большое количество отверстий, способствуют проникновению вируса в головной мозг. Однако, как было показано, с возрастом размеры и количество этих отверстий уменьшаются. В будущем исследователям только предстоит определить молекулярные и клеточные механизмы проникновения вируса через обонятельную слизистую оболочку, пери- и параваскулярные пространства в головной мозг. Пока все еще недостаточно данных о дренажных системах ЦНС и их роли в распространении вируса, но имеющиеся в настоящее время данные литературы позволяют ученым проводить на их основе дальнейшие исследования. Полное понимание путей распространения вируса поможет в будущем улучшить имеющиеся на данный момент методы диагностики и лечения COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jackowski C, Bolliger S, Thali MJ. Common and unexpected findings in mummies from ancient Egypt and South America as revealed by CT. *Radiographics*. 2008 Sep-Oct;28(5):1477-92. doi: 10.1148/rg.285075112
- Viale GL, Deseri S, Gennaro S, Sehrbunt E. A craniocerebral infectious disease: case report on the traces of Hippocrates. *Neurosurgery*. 2002 Jun;50(6):1376-8; discussion 1378-9. doi: 10.1097/00006123-200206000-00034
- Bucchieri F, Farina F, Zummo G, Cappello F. Lymphatic vessels of the dura mater: a new discovery? *J Anat*. 2015 Nov;227(5):702-3. doi: 10.1111/joa.12381. Epub 2015 Sep 18.
- Schwalbe G. Der Arachnoidalraum, ein Lymphraum und sein Zusammenhang mit dem Perichoroidalraum. *Zentralblatt für medizinische Wissenschaft*. 1869;7:465-7.
- Andres KH, von Düring M, Muszynski K, Schmidt RF. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. *Anat Embryol (Berl)*. 1987;175(3):289-301. doi: 10.1007/BF00309843
- Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today*. 1992 Dec;13(12):507-12. doi: 10.1016/0167-5699(92)90027-5
- Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993 Dec;19(6):480-8. doi: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00476.x
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015 Jun 29;212(7):991-9. doi: 10.1084/jem.20142290. Epub 2015 Jun 15.
- Semyachkina-Glushkovskaya O, Postnov D, Kurths J. Blood-Brain Barrier, Lymphatic Clearance, and Recovery: Ariadne's Thread in Labyrinths of Hypotheses. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 30;19(12):3818. doi: 10.3390/ijms19123818
- Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, et al. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2016 Sep;132(3):317-38. doi: 10.1007/s00401-016-1606-5. Epub 2016 Aug 13.
- Van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*. 2015 Jan;235(2):277-87. doi: 10.1002/path.4461
- Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol*. 2005 Apr;11(2):129-37. doi: 10.1080/13550280590922793
- Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, et al. Do olfactory and gustatory psychophysical scores have prognostic value in COVID-19 patients? A prospective study of 106 patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Aug 6;49(1):56. doi: 10.1186/s40463-020-00449-y

14. Vasvari G, Reisch R, Patonay L. Surgical anatomy of the cribriform plate and adjacent areas. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005 Feb;48(1):25-33. doi: 10.1055/s-2004-830180
15. Kawahara G, Matsuda M, Sugiyama K, et al. [Studies on the Japanese lamina cribrosa — statistical observation on its shape, number of pores and area]. *Zasshi Tokyo Ika Daigaku.* 1968 Mar;26(1):185-94 (In Jap.).
16. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al. *Gray's Anatomy.* 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995.
17. Kainz J, Stammberger H. The Roof of the Anterior Ethmoid: A Place of Least Resistance in the Skull Base. *Am J Rhinol.* 1989 Sep 1;3(4):191-9.
18. Stieda L. Über den Sulcus ethmoidalis der Lamina cribrosa des Siebbeins. *Anat Anz.* 1891;8:232-7.
19. Mihalkovics G. Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Nase und ihrer Nebenhöhlen. In: *Handbuch der Laryngologie und Rhinologie.* Wien; 1896.
20. Wolfgruber H. Über die Lamina cribrosa des Ethmoides. *Z Laryngol Rhinol Otol Ihre Grenzgeb.* 1968;47:522-9.
21. Lauralee S. *Human Physiology from Cells to Systems.* 8th ed. Scarborough, Canada: Nelson Education; 2015.
22. Nikolenko VN, Oganessian MV, Vovkogan AD, et al. Current Understanding of Central Nervous System Drainage Systems: Implications in the Context of Neurodegenerative Diseases. *Curr Neuroparmacol.* 2020;18(11):1054-63. doi: 10.2174/1570159X17666191113103850
23. Lohrborg M, Wilting J. The lymphatic vascular system of the mouse head. *Cell Tissue Res.* 2016 Dec;366(3):667-77. doi: 10.1007/s00441-016-2493-8. Epub 2016 Sep 6.
24. Бурдей ГД. Об изменчивости сосцевидных выпускников и яремных отверстий. В сб.: *Труды Кафедры нормальной анатомии Саратовского государственного медицинского института.* Вып. 1. Вопросы изменчивости костной и сосудистой систем человека. Саратов; 1955. С. 23-36. [Burdey GD. On the variability of mastoid graduates and jugular foramina. In: *Trudy Kafedry normal'noy anatomii Saratovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta.* Vyp. 1. Voprosy izmenchivosti kostnoy i sosudistoy sistem cheloveka [Proceedings of the Department of Normal Anatomy of the Saratov State Medical Institute. Vol. 1. Issues of variability of human bone and vascular systems]. Saratov; 1955. P. 23-36 (In Russ.)].
25. Должиков АА, Бобынцев ИИ, Белых АЕ и др. Патогенез нейродегенеративной патологии и новые концепции транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2020;(1):43-57. doi: 10.21626/vestnik/2020-1/06 [Dolzhikov AA, Bobyntsev II, Belykh AE, et al. Pathogenesis of neurodegenerative pathology and new concepts of transport and metabolic systems of the brain and eye. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2020;(1):43-57. doi: 10.21626/vestnik/2020-1/06 (In Russ.)].
26. Лобзин ВЮ, Колмакова КА, Емелин АЮ, Лапина АВ. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019;1(65):230-6. [Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYU, Lapina AV. Glymphatic brain system and its role in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2019;1(65):230-6 (In Russ.)].
27. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
28. Николенько ВН, Оганесян МВ, Яхно НН и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100 [Nikolenko VN, Oganessian MV, Yakhno NN, et al. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100 (In Russ.)].
29. Bedussi B, van der Wel NN, de Vos J, et al. Paravascular channels, cisterns, and the sub-arachnoid space in the rat brain: A single compartment with preferential pathways. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Apr;37(4):1374-85. doi: 10.1177/0271678X16655550. Epub 2016 Jan 1.
30. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1
31. Allen AM et al. Neuronal angiotensin. In: Squire LR, ed. *Encyclopedia of Neuroscience.* New York: Academic Press; 2009. P. 697-702.
32. Iroegbu JD, Ifenatuoha CW, Ijomone OM. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. *Neurol Sci.* 2020 Jun;41(6):1329-37. doi: 10.1007/s10072-020-04469-4. Epub 2020 May 18.
33. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul;77:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017. Epub 2020 May 6.
34. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11.
35. Chen BP, Lane TE. Lack of nitric oxide synthase type 2 (NOS2) results in reduced neuronal apoptosis and mortality following mouse hepatitis virus infection of the central nervous system. *J Neurovirol.* 2002 Feb;8(1):58-63. doi: 10.1080/135502802317247820
36. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020 Apr;26(2):143-8. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5. Epub 2020 May 23.
37. Swanson PA 2nd, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol.* 2015 Apr;11:44-54. doi: 10.1016/j.coviro.2014.12.009. Epub 2015 Feb 12.
38. Tyler KL. Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018 Aug 9;379(6):557-66. doi: 10.1056/NEJMr1708714
39. Forrester JV, McMenamin PG, Dando SJ. CNS infection and immune privilege. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Nov;19(11):655-71. doi: 10.1038/s41583-018-0070-8
40. McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2011 May;11(5):318-29. doi: 10.1038/nri2971
41. Grass GD, Toole BP. How, with whom and when: an overview of CD147-mediated regulatory networks influencing matrix metalloproteinase activity. *Biosci Rep.* 2015 Nov 24;36(1):e00283. doi: 10.1042/BSR20150256
42. Kanyenda LJ, Verdile G, Boulous S, et al. The dynamics of CD147 in Alzheimer's disease development and pathology. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(4):593-605. doi: 10.3233/JAD-2011-110584
43. Murphy C, Doty RL, Duncan HJ. Clinical disorders of olfaction. In: *Handbook of Olfaction and Gustation.* New York; Basel: Dekker; 2003. P. 461-78.
44. Вознесенская АЕ, Ключникова МА, Родионова ЕИ, Вознесенская ВВ. Расстройства обоняния и их связь с нейродегенеративными заболеваниями. *Сенсорные системы.* 2011;25(1):17-31. [Voznesenskaya AE, Klyuchnikova MA, Rodionova EI, Voznessenskaya VV. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Sensornie sistemi.* 2011;25(1):17-31 (In Russ.)].
45. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, et al. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11):1301-13. doi: 10.2174/1389450117666160727142401
46. Barrios AW, Nunez G, Sanchez Quinteiro P, Salazar I. Anatomy, histochemistry, and immunohistochemistry of the olfactory subsystems in mice. *Front Neuroanat.* 2014 Jul 14;8:63. doi: 10.3389/fnana.2014.00063
47. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Comment on "The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients". *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):703-4. doi: 10.1002/jmv.25960. Epub 2020 May 22.

48. Patterson CE, Lawrence DM, Echols LA, Rall GF. Immune-mediated protection from measles virus-induced central nervous system disease is noncytolytic and gamma interferon dependent. *J Virol.* 2002 May;76(9):4497-506. doi: 10.1128/jvi.76.9.4497-4506.2002
49. Tishon A, Lewicki H, Andaya A, et. al. CD4 T cell control primary measles virus infection of the CNS: Regulation is dependent on combined activity with either CD8 T cells or with B cells: CD4, CD8 or B cells alone are ineffective. *J Virol.* 2006 Mar; 30;347(1):234-45. doi: 10.1016/j.virol.2006.01.050
50. Liu T, Khanna KM, Carriere BN, Hendricks RL. Gamma interferon can prevent herpes simplex virus type 1 reactivation from latency in sensory neurons. *J Virol.* 2001 Nov;75(22):11178-84. doi: 10.1128/JVI.75.22.11178-11184.2001
51. Cantin EM, Hinton DR, Chen J, Openshaw H. Gamma interferon expression during acute and latent nervous system infection by herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 1995 Aug;69(8):4898-905. doi: 10.1128/JVI.69.8.4898-4905.1995
52. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:65-91. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.65
53. Gilles PN, Fey G, Chisari FV. Tumor necrosis factor alpha negatively regulates hepatitis B virus gene expression in transgenic mice. *J Virol.* 1992 Jun;66(6):3955-60. doi: 10.1128/JVI.66.6.3955-3960.1992
54. Lauterbach H, Zuniga EI, Truong P, et al. Adoptive immunotherapy induces CNS dendritic cell recruitment and antigen presentation during clearance of a persistent viral infection. *J Exp Med.* 2006 Aug 7;203(8):1963-75. doi: 10.1084/jem.20060039. Epub 2006 Jul 17.
55. Stevens JC, Dadarwala AD. Variability of olfactory threshold and its role in assessment of aging. *Percept Psychophys.* 1993 Sep;54(3):296-302. doi: 10.3758/bf03205264. Erratum in: *Percept Psychophys.* 1993 Oct;54(4):562.
56. Doty RL. Olfaction. *Annu Rev Psychol.* 2001;52:423-52. doi: 10.1146/annurev.psych.52.1.423
57. Kalmey JK, Thewissen JG, Dluzen DE. Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. *Anat Rec.* 1998 Jul;251(3):326-9. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199807)251:3<326::AID-AR7>3.0.CO;2-T

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.08.2023/18.11.2023/20.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Оганесян М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6432-5179>

Ризаева Н.А. <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>

Никитина А.Т. <https://orcid.org/0000-0002-9338-8168>

Павлив М.П. <https://orcid.org/0000-0002-7829-0031>

Полякова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0729-6575>

Созонова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5224-5294>

Хабибов М.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4317-7001>

Ось «кишечник – мозг» и рассеянный склероз (обзор)



Омарова М.А.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

За последнее десятилетие сообщается о росте заболеваемости рассеянным склерозом (РС), и это может быть связано с факторами окружающей среды. Целью этой обзорной статьи является обобщение текущих достижений, направленных на изучение оси «кишечник – мозг», которая обеспечивает связь между центральной нервной системой и микробиомом кишечника. Также резюмируются клинические данные, полученные в результате многих исследований, в которых оценивалось влияние терапии, изменяющей течение заболевания, на микробиом кишечника у пациентов с РС.

Ключевые слова: микробиом кишечника; ось «кишечник – мозг»; метагеномика; рассеянный склероз; терапия; изменяющая течение рассеянного склероза.

Контакты: Мадина Алиевна Омарова; omarova.neurology@mail.ru

Для ссылки: Омарова МА, Бойко АН. Ось «кишечник – мозг» и рассеянный склероз (обзор). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):122–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-122-127

«Gut-brain» axis and multiple sclerosis

Omarova M.A.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

An increase in the incidence of multiple sclerosis (MS) has been reported over the last decade, possibly due to environmental factors. The purpose of this review article is to summarize current advances in the understanding of the gut-brain axis, which mediates the link between the central nervous system and the gut microbiome. It also summarizes the clinical findings from numerous studies investigating the effects of disease-modifying therapies on the gut microbiome in patients with MS.

Keywords: gut microbiome; gut-brain axis; metagenomics; multiple sclerosis; therapy; disease modifying therapy for multiple sclerosis.

Contact: Madina Alievna Omarova; omarova.neurology@mail.ru

For reference: Omarova MA, Boyko AN. «Gut-brain» axis and multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):122–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-122-127

За последние несколько десятилетий распространенность рассеянного склероза (РС) увеличилась [1, 2]. Число пациентов, страдающих РС, может расти из-за увеличения продолжительности их жизни и продолжительности заболевания, из-за лучшей диагностики и лучшего лечения, что приводит к «накоплению» пациентов в популяции. Лучшая диагностика связана с универсальным применением клинических и МРТ-критериев с их постоянной переоценкой для достижения оптимальной чувствительности и специфичности [3, 4]. Идет разработка новых методов лечения и препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), которые эффективны для контроля активности и замедления прогрессирования заболевания [5, 6]. Совместные усилия медицинских сообществ во всем мире, направленные на разработку и применение универсальных регистров и баз данных пациентов, привели к улучшению выявления заболевания на ранних стадиях, что также способствовало увеличению по-

казателей распространенности РС [7]. Также за последние несколько десятилетий в некоторых этнических группах произошел реальный рост заболеваемости РС [1, 8, 9]. Согласно гигиенической гипотезе, развитие цивилизации и технический прогресс в недавнем прошлом привели к улучшению гигиенического уровня общих условий жизни для некоторых этнических групп населения, и это улучшение может быть связано с увеличением частоты РС. Другой вероятный сценарий заключается в том, что относительная значимость фактора окружающей среды в патогенезе РС в XXI в. возросла.

Целью данного обзора является обобщение последних достижений в области анализа кишечной микробиоты, факторов окружающей среды с хорошо описанным влиянием на аутоиммунитет, а также проведение оценки полученных данных в отношении роли кишечной микробиоты в патогенезе РС.

Факторы окружающей среды при аутоиммунных заболеваниях

Для развития аутоиммунных реакций необходимо сложное взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды. При РС определенным вклад в предрасположенность вносят генетические факторы, особенно специфические полиморфизмы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), а именно – системы человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigens, HLA) [10]. Однако даже с учетом кумулятивного эффекта этих полиморфизмов доля самого генетического фактора в суммарном риске развития РС составляет не более 30% [10]. Факторы окружающей среды уже давно вовлечены в патогенез РС и включают условия образа жизни (курение, уровень физической активности, диета: западная, восточная или средиземноморская) и/или конкретные параметры питания, такие как потребление витамина D и соли [11, 12]. Условия питания и образа жизни могут оказывать выраженное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Это орган, который, по-видимому, играет значительную роль в регуляции нескольких реакций сигнальных систем человеческого организма: эндокринной, иммунной и центральной нервной системы (ЦНС) [13, 14].

Генетический фактор сам по себе является базовым фактором, определяющим предрасположенность к РС. Тем не менее его реализация зависит от воздействия нескольких факторов окружающей среды. Каждый фактор действует в течение индивидуального периода времени и, возможно, влияет на конкретный этап патогенеза заболевания, а именно – на начало и/или течение заболевания [15]. Факторы окружающей среды оказывают биологическое воздействие, которое может накапливаться в течение периода времени, когда данный фактор присутствует, или они могут действовать как триггеры, вызывающие начало заболевания. Внешние факторы могут оказывать и эпигенетическое влияние: 1) воздействовать до начала заболевания, способствуя тем самым реализации предрасположенности; 2) действовать при начале заболевания (триггер); 3) присутствовать во время течения заболевания, влияя на риск развития и особенности течения РС [16]. Особое внимание уделяется следующим внешним факторам: 1) западная диета; 2) условия образа жизни, такие как курение, отсутствие физических упражнений и т. д.; 3) специфические вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна–Барр; 4) широкое использование антибиотиков; 5) высокий санитарный уровень как фактор, способствующий провоспалительным реакциям. Некоторые из этих факторов присутствуют на раннем этапе жизни (в возрасте до 15 лет) [17].

Кишечная микробиота и роль кишечного дисбиоза

ЖКТ человека колонизирован более чем 1000 различных популяций микроорганизмов. Микробиота кишечника в настоящее время рассматривается как отдельный орган в организме человека, массой около 2 кг, несущий информацию, по крайней мере в 100 раз превышающую количество человеческих генов [18]. Микробиота кишечника: 1) способствует поддержанию моторики и проницаемости кишечника; 2) предотвращает колонизацию

патогенами; 3) опосредует метаболизм питательных веществ; 4) участвует в выработке витаминов (таких как комплекс витаминов В, витамин К) и фолатов; 5) стимулирует функции эпителия кишечника, такие как всасывание и секреция [18]. Недавно было показано, что микробиота кишечника формирует иммунные реакции врожденного и приобретенного иммунитета как локально (на уровне слизистой оболочки ЖКТ), так и системно [19]. По данным, полученным из двух крупных метагеномных баз данных (MetaHIT – Метагеномика кишечного тракта человека; Human Microbiome Project), было выделено 2172 вида микробиома у людей, которые были классифицированы в 12 различных типов, при этом 93,5% из них принадлежат к *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [20]. Сообщается, что крупные фракции типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* включают роды *Prevotella*, *Bacteroides* и *Ruminococcus*, за которыми по размеру следуют *Actinobacteria* [20]. Более того, относительный состав микробиоты кишечника, по-видимому, не является постоянным в разных отделах ЖКТ. Существует некоторая степень регионарной специфичности в отношении конкретных микробов, колонизирующих каждую часть кишечника [21]. Разнообразие микробиоты в ЖКТ приводит к разным уровням метаболитов, которые секретируются в результате воздействия различной микробиоты, опосредующей всасывание и метаболизм питательных веществ: в желудке и двенадцатиперстной кишке – витамин А и лиганды арилуглеводородных рецепторов, в толстой кишке – производство более высоких короткоцепочечных жирных кислот [22]. Неравновесие относительного состава кишечной микробиоты недавно было признано фактором риска аутоиммунных заболеваний. Кишечная микробиота формирует иммунные реакции и влияет на нервную и эндокринную системы, что имеет значение для системного и органоспецифического аутоиммунитета [19].

Микробиота кишечника при РС и иммунорегуляция в рамках оси «кишечник – мозг»

Энтеральная нервная система уже давно признана «вторым мозгом». Ось «кишечник – мозг» признана двунаправленной системой; эта коммуникация опосредуется нейрональными связями, нейроэндокринными сигналами, общими гуморальными сигналами и иммунной передачей сигналов (посредством цитокинов) [23]. ЦНС регулирует функцию ЖКТ, способствуя перистальтике кишечника через плотную систему иннервации [22]. И наоборот, структуры, находящиеся в непосредственной близости от микробиоты, такие как эпителиальные клетки кишечника и иммунные клетки лимфатической ткани, связанной с кишечником, а также энтеральная нервная система, опосредуют передачу сигнальных путей из кишечника в ЦНС. В этом отношении микробиота кишечника может оказывать модулирующее влияние на хозяина несколькими путями, которые берут начало в нейроэндокринной, нервной и иммунной системах [23, 24].

Распознавание бактериальных структур предотвращает транслокацию микробов в глубокие слои просвета кишечника [25]. При двунаправленной коммуникации между микробами и хозяином очевидно, что хозяин также может регулировать микробную колонизацию путем раннего за-

действия сенсорных и защитных механизмов [26]. Локальная продукция иммуноглобулина А (IgA) В-клетками также рассматривается как фактор, регулирующий состав и плотность микрофлоры кишечника [27, 28].

Кишечная микробиота и врожденный иммунитет

Микробиота необходима для запуска иммунной системы ЖКТ для вызова специфических иммунных ответов: это касается врожденной иммунной системы, нескольких подмножеств клеток, которые участвуют в презентации антигена, реагируют на микробные стимулы, усиливая выработку цитокинов и хемокинов [29]. Экспрессируя различные хемокиновые рецепторы, клетки лимфоидных фолликулов кишечника демонстрируют способность к миграции в отдаленные ткани [29]. Дендритные клетки и макрофаги являются классическими антигенпрезентирующими клетками и играют ключевую роль в защите хозяина первой линии и модуляции приобретенного иммунитета [30].

Кишечная микробиота и приобретенный иммунитет

Клетки Т-хелперы 17 (Th17) преобладают в кишечнике и важны для защиты ЖКТ хозяина, поскольку они секретируют цитокины, которые участвуют в регуляции воспаления — интерлейкин 17А (ИЛ17А), ИЛ17F и ИЛ22. Специфические микробы способны вызывать дифференциальный фенотип Т-эффектора (например, Th17 и Т-регуляторные клетки — T_{reg}) в кишечнике и лимфатических узлах мышей, которые проявляют предрасположенность к аутоиммунитету [31, 32]. У стерильных мышей, получавших антибиотики, количество Th17 снижается вместе с ослаблением провоспалительных реакций [33]. Репопуляция Th17 в периферической крови спасает фенотип аутоиммунного заболевания [34, 35]. Численность T_{reg} в ЖКТ в два-три раза выше, чем в других тканях. У мышей с нарушенной микробиотой кишечника реколонизация кишечными микробами способствует активации и увеличению количества T_{reg} [32, 36, 37].

Роль микробных метаболитов

Помимо структурных компонентов микробов, которые могут служить антигенами, формирующими иммунные реакции, другие метаболиты микробов также обладают способностью индуцировать про- или противовоспалительные реакции. Метаболиты микробного происхождения присутствуют в кишечнике, часто как побочный продукт распада питательных веществ, оказывая противовоспалительное действие [38]. Метаболиты триптофана, очевидно, формируют фенотип субпопуляций Т-клеток, способствуя выработке либо провоспалительных цитокинов Th1, таких как интерферон γ и ИЛ2, либо противовоспалительных цитокинов Th2, таких как ИЛ4 и ИЛ10 [38], а также способствовать продукции провоспалительного фенотипа Th17 [38].

Роль кишечного барьера

Клинические и экспериментальные данные о роли кишечного барьера и его структурной и функциональной целостности прояснили аспекты взаимодействия между кишечными микробами и хозяином. Нарушение целостности кишечного барьера подвергает клетки местной и, что более

важно, системной иммунной системы воздействию раздражителей микробного происхождения, потенциально способных вызывать аутоиммунные реакции. Дисбиоз кишечника, по-видимому, опосредует барьерную дисфункцию, а также процесс бактериальной транслокации и «перекрестного иммунитета» [39]. Эти изменения приводят к увеличению количества лимфоцитов в собственной пластинке кишечника, иммунологическом слое кишечного барьера, и тем самым способствуют предрасположенности хозяина к местным и системным аутоиммунным реакциям. В случае РС такие изменения кишечного барьера связаны с наличием повышенного уровня липополисахаридов и опосредованной ими передачи сигналов в собственной пластинке слизистой оболочки, что приводит к хроническому воспалению низкой степени тяжести и эндотоксемии [39]. В ЦНС микроглия и астроциты реагируют на провоспалительные стимулы и приобретают активированные фенотипы, тем самым дополнительно способствуя провоспалительной среде ЦНС [39].

Механизмы иммунной модуляции кишечной микробиотой — экспериментальные данные

Экспериментальные данные показали, что наличие кишечной микробиоты необходимо для развития аутоиммунных реакций ЦНС. В модели спонтанного заболевания на трансгенной мышинной модели, специфичной для миелин-олигодендроцитарного гликопротеин-специфического рецептора Т-клеток (myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor, MOG-TCR), экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) не возникает в стерильных условиях (GF), тогда как у мышей, переведенных из условий GF в обычную среду, ЭАЭ развивается через несколько недель после перевода [40]. Интересно, что у трансгенных мышей MOG-TCR с генетическим фоном, устойчивым к аутоиммунитету, а именно — мышей B10.S, спонтанный ЭАЭ не возникает даже в обычных условиях [34]. У этих мышей наблюдалась преимущественная секвестрация провоспалительных Th17 в кишечнике. Было обнаружено, что введение анти- $\alpha 4\beta 7$ -моноклонального антитела, которое блокирует кишечный интегрин, способно вызвать выработку в периферической крови Th17 и предотвратить развитие заболевания [34]. Таким образом, кишечник представляется органом, способным контролировать системные аутоиммунные реакции, влияющие на аутоиммунные процессы в ЦНС [41]. Таким же образом модуляция микробиоты кишечника, достигаемая введением антибиотиков, снижает тяжесть ЭАЭ. В экспериментальных условиях специфические иммунные реакции были связаны с отдельными бактериями, например в случае с *Clostridia* и *Bacteroides fragilis*, полученными из человеческих фекалий, которые потенциально способны индуцировать регуляторные клетки Foxp3+ Т, тем самым уменьшая проявления ЭАЭ [42, 43]. У мышей GF, которым проведена трансплантация фекалий пациентов с РС, развивается тяжелый ЭАЭ в сочетании с изменениями в периферическом иммунном профиле [44]. Но введение лактобактерий защищает от ЭАЭ путем индукции ИЛ4, ИЛ10, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и ИЛ27 [45, 46], опосредуя увеличение количества ИЛ10+ и Foxp3+ T_{reg} [47–49].

Однако результаты, часто наблюдаемые при ЭАЭ, не могут быть применены при заболевании человека из-за различий, которые демонстрирует мышиная модель [50]. У трансгенных TCR мышей, у которых наблюдается спонтанный ЭАЭ, более 90% циркулирующих Т-клеток несут трансгенные аутореактивные TCR [51, 52]. Показано, что эти механизмы возникают в результате взаимодействия между микробиотой кишечника и хозяином и демонстрируют потенциал индуцирования аутоиммунных реакций, связанных с ЦНС [51, 52].

Механизмы иммунной модуляции кишечной микробиотой – клинические данные

За последние пять лет несколько клинических исследований предоставили доказательства того, что при РС микробиом кишечника изменяется. Первоначальные исследования связали РС с изменениями относительной численности клостридий в контексте дисбактериоза кишечника, но их этиологическая роль остается спорной как для взрослых [53, 54], так и для детской популяции [55, 56]. Полученные доказательства уменьшения разнообразия микробиома

кишечника пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Это снижение было максимально при активном РС (обострении) [57–60]. Дальнейшие исследования подтвердили связь активности РС с изменениями относительной численности микробов в кишечнике, при этом, по нашим данным, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* демонстрируют более высокую относительную численность в период обострения [61].

В систематическом обзоре [62] исследований «случай-контроль» при РС в отношении состава кишечной микробиоты был сделан вывод, что имеется ряд закономерных изменений в отношении таксономической относительной численности состава микробиоты кишечника. Большинство рассмотренных исследований относились к ремиттирующему типу РС. Наше исследование изучало дифференциальный профиль микробиоты кишечника у пациентов с первично-прогрессирующим РС, причем отличия от контроля в отношении частоты отдельных составляющих микробиома при первично-прогрессирующем РС были более значимы, чем при ремиттирующем РС [63]. Дальнейшее изучение оси «кишечник – мозг» позволит предложить новые направления в лечении РС [64].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38.
- Grytten N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29–36. doi: 10.1111/ane.12428
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):292–303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2. Epub 2016 Jan 26.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
- Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jan;15(1):53–8. doi: 10.1038/s41582-018-0082-z
- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*. 2006;56(2):78–105. doi: 10.1159/000095699. Epub 2006 Sep 8.
- Glaser A, Stahmann A, Meissner T, et al. Multiple sclerosis registries in Europe – An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:171–8. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.032. Epub 2018 Oct 4.
- McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Jun 11;92(24):e2764–e2773. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647. Epub 2019 May 15.
- Guillemin F, Baumann C, Epstein J, et al; LORSEP Group. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3–4):179–87. doi: 10.1159/000479516. Epub 2017 Aug 10.
- Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jul 2;8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951
- Belbasis L, Bellou F, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):263–73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4. Epub 2015 Feb 4.
- Zheng C, He L, Liu L, et al. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jul;23:56–61. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.008. Epub 2018 May 12.
- Camara-Lemarroy CR, Metz LM, Yong VW. Focus on the gut-brain axis: Multiple sclerosis, the intestinal barrier and the microbiome. *World J Gastroenterol*. 2018 Oct 7;24(37):4217–23. doi: 10.3748/wjg.v24.i37.4217
- Pröbstel AK, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the “MS Microbiome”. *Neurotherapeutics*. 2018 Jan;15(1):126–34. doi: 10.1007/s13311-017-0587-y
- Lahiri DK, Maloney B. The “LEARN” (Latent Early-life Associated Regulation) model integrates environmental risk factors and the developmental basis of Alzheimer's disease, and proposes remedial steps. *Exp Gerontol*. 2010 Apr;45(4):291–6. doi: 10.1016/j.exger.2010.01.001. Epub 2010 Jan 11.
- Xia Z, Steele SU, Bakshi A, et al. Assessment of Early Evidence of Multiple Sclerosis in a Prospective Study of Asymptomatic High-Risk Family Members. *JAMA Neurol*. 2017 Mar 1;74(3):293–300. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5056
- Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The “Gut Feeling”: Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018 Jan;15(1):109–25. doi: 10.1007/s13311-017-0588-x
- Picca A, Fanelli F, Calvani R, et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators Inflamm*. 2018 Jan 30;2018:7026198. doi: 10.1155/2018/7026198
- Ochoa-Reparaz J, Magori K, Kasper LH. The chicken or the egg dilemma: intestinal dysbiosis in multiple sclerosis. *Ann Transl Med*. 2017 Mar;5(6):145. doi: 10.21037/atm.2017.01.18
- Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci*. 2017 Sep;62(2):414–20. doi: 10.1016/j.advms.2017.04.005. Epub 2017 Jul 13.

21. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014 Oct;14(10):667-85. doi: 10.1038/nri3738. Epub 2014 Sep 19.
22. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther.* 2016 Feb;158:52-62. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012. Epub 2015 Nov 26.
23. Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H, Klotz L. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 14;18(7):1526. doi: 10.3390/ijms18071526
24. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al; DIABIMMUNE Study Group; Xavier RJ. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016 May 5;165(4):842-53. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.007. Epub 2016 Apr 28. Erratum in: *Cell.* 2016 Jun 2;165(6):1551.
25. Frantz AL, Rogier EW, Weber CR, et al. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with downregulation of polymeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunol.* 2012 Sep;5(5):501-12. doi: 10.1038/mi.2012.23. Epub 2012 Apr 11.
26. Nieuwenhuis EE, Matsumoto T, Lindenbergh D, et al. Cd1d-dependent regulation of bacterial colonization in the intestine of mice. *J Clin Invest.* 2009 May;119(5):1241-50. doi: 10.1172/JCI36509. Epub 2009 Apr 6.
27. Suzuki K, Meek B, Doi Y, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Feb 17;101(7):1981-6. doi: 10.1073/pnas.0307317101. Epub 2004 Feb 6.
28. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science.* 2010 Jun 25;328(5986):1705-9. doi: 10.1126/science.1188454
29. Dias J, Leeansyah E, Sandberg JK. Multiple layers of heterogeneity and subset diversity in human MAIT cell responses to distinct microorganisms and to innate cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Jul 3;114(27):E5434-E5443. doi: 10.1073/pnas.1705759114. Epub 2017 Jun 19.
30. Franchi L, Kamada N, Nakamura Y, et al. NLRC4-driven production of IL-1 β discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nat Immunol.* 2012 May;13(5):449-56. doi: 10.1038/ni.2263
31. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009 Oct 30;139(3):485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033
32. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science.* 2011 Jan 21;331(6015):337-41. doi: 10.1126/science.1198469. Epub 2010 Dec 23.
33. Shaw MH, Kamada N, Kim YG, Nunez G. Microbiota-induced IL-1 β , but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *J Exp Med.* 2012 Feb 13;209(2):251-8. doi: 10.1084/jem.20111703. Epub 2012 Jan 30.
34. Berer K, Boziki M, Krishnamoorthy G. Selective accumulation of pro-inflammatory T cells in the intestine contributes to the resistance to autoimmune demyelinating disease. *PLoS One.* 2014 Feb 4;9(2):e87876. doi: 10.1371/journal.pone.0087876
35. Sano T, Huang W, Hall JA, et al. An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell.* 2015 Oct 8;163(2):381-93. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.061. Epub 2015 Sep 24. Erratum in: *Cell.* 2016 Jan 14;164(1-2):324.
36. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2016 May;16(5):295-309. doi: 10.1038/nri.2016.36. Epub 2016 Apr 18.
37. Kim M, Kim CH. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut Microbes.* 2017 Jul 4;8(4):392-9. doi: 10.1080/19490976.2017.1299311. Epub 2017 Feb 28. Addendum to: Kim M, Qie Y, Park Y, Kim CH. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):202-14.
38. Haase S, Haghighi A, Wilck N, et al. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology.* 2018 Jun;154(2):230-8. doi: 10.1111/imm.12933. Epub 2018 Apr 30.
39. Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):1900-16. doi: 10.1093/brain/awy131
40. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011 Oct 26;479(7374):538-41. doi: 10.1038/nature10554
41. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol.* 2008 Dec;173(6):1714-23. doi: 10.2353/ajpath.2008.080622. Epub 2008 Oct 30.
42. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013 Aug 8;500(7461):232-6. doi: 10.1038/nature12331. Epub 2013 Jul 10.
43. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 3;114(40):10719-24. doi: 10.1073/pnas.1711233114. Epub 2017 Sep 11.
44. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 3;114(40):10713-8. doi: 10.1073/pnas.1711235114. Epub 2017 Sep 11. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 17;114(42):E8943.
45. Lavasani S, Dzhabazov B, Nouri M, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One.* 2010 Feb 2;5(2):e9009. doi: 10.1371/journal.pone.0009009
46. Kwon HK, Kim GC, Kim Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clin Immunol.* 2013 Mar;146(3):217-27. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.001. Epub 2013 Jan 16.
47. Takata K, Kinoshita M, Okuno T, et al. The lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells. *PLoS One.* 2011;6(11):e27644. doi: 10.1371/journal.pone.0027644. Epub 2011 Nov 15.
48. Rezendes RM, Oliveira RP, Medeiros SR, et al. Hsp65-producing *Lactococcus lactis* prevents experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by inducing CD4⁺LAP⁺ regulatory T cells. *J Autoimmun.* 2013 Feb;40:45-57. doi: 10.1016/j.jaut.2012.07.012. Epub 2012 Aug 28.
49. Mangalam A, Shahi SK, Luckey D, et al. Human Gut-Derived Commensal Bacteria Suppress CNS Inflammation and Demyelinating Disease. *Cell Rep.* 2017 Aug 8;20(6):1269-77. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.031
50. Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain.* 2006 Aug;129(Pt 8):1953-71. doi: 10.1093/brain/awl075. Epub 2006 Apr 21.
51. Pöhlinger B, Krishnamoorthy G, Berer K, et al. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med.* 2009 Jun 8;206(6):1303-16. doi: 10.1084/jem.20090299. Epub 2009 Jun 1.
52. Krishnamoorthy G, Wekerle H. EAE: an immunologist's magic eye. *Eur J Immunol.* 2009 Aug;39(8):2031-5. doi: 10.1002/eji.200939568
53. Rumah KR, Linden J, Fischetti VA, Vartanian T. Isolation of Clostridium perfringens type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One.* 2013 Oct 16;8(10):e76359. doi: 10.1371/journal.pone.0076359

54. Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One*. 2015 Sep 14;10(9):e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429
55. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, et al; US Network of Pediatric MS Centers. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol*. 2016 Sep 21;16(1):182. doi: 10.1186/s12883-016-0703-3
56. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, et al; US Network of Pediatric MS Centers. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2016 Aug;23(8):1308-21. doi: 10.1111/ene.13026. Epub 2016 May 13.
57. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016 Jun 28;7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015
58. Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:28484. doi: 10.1038/srep28484
59. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, et al. Viruses and Multiple Sclerosis: From Mechanisms and Pathways to Translational Research Opportunities. *Mol Neurobiol*. 2017 Jul;54(5):3911-23. doi: 10.1007/s12035-017-0530-6. Epub 2017 Apr 28.
60. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, et al. Viruses and endogenous retroviruses in multiple sclerosis: From correlation to causation. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):606-16. doi: 10.1111/ane.12775. Epub 2017 May 23.
61. Кожиева МК, Мельников МВ, Роговский ВС и др. Микробиота кишечника человека и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10-2):11-9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19
- [Kozhieva MKh, Mel'nikov MV, Rogovsky VS, et al. Gut human microbiota and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):11-9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19 (In Russ.)].
62. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101427. doi: 10.1016/j.msard.2019.101427. Epub 2019 Oct 2.
63. Kozhieva M, Naumova N, Alikina T, et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity. *BMC Microbiol*. 2019 Dec 30;19(1):309. doi: 10.1186/s12866-019-1685-2
64. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018 Jan;15(1):75-91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.08.2023/02.11.2023/03.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование было выполнено при финансовой поддержке РФН, грант № 22-15-00284. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by Russian Science Foundation grant No. 22-15-00284. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Омарова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Холина альфосцерат в коррекции когнитивных нарушений



Шавловская О.А.¹, Романов И.Д.², Бокова И.А.³

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва; ²Сеть медицинских центров «МД-Клиник», Москва; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 105062, Москва, Фурманский пер., 8, стр. 2; ²Россия, 111675, Москва, ул. Дмитриевского, 11; ³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В доклинических и клинических исследованиях холина альфосцерат (ХА) продемонстрировал высокую эффективность в коррекции когнитивных нарушений (КН). Клиническое действие ХА проявляется в улучшении умственной деятельности, концентрации внимания, способности запоминания и воспроизведения информации, познавательных и поведенческих реакций, устранении эмоциональной неустойчивости, апатии. В экспериментальных исследованиях показана эффективность ХА в предупреждении атрофических изменений в коре головного мозга. На основании ряда проведенных исследований применения ХА в терапии КН можно заключить, что пероральный прием ХА в дозе 600 мг/сут может быть рекомендован как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, такими как хроническая ишемия головного мозга. В составе комплексной терапии КН при болезни Альцгеймера может быть рекомендована схема назначения ХА в дозе 1200 мг/сут с донепезилом в дозе 10 мг/сут. В ряде исследований продемонстрирована эффективность ХА в терапии постковидных и посттравматических КН. Показана эффективность назначения ХА в терапии КН (в том числе сосудистой деменции) после перенесенного ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак. На фоне приема ХА также отмечается уменьшение тревожно-депрессивных нарушений, проявлений астении, выраженности болевых симптомов и координаторных изменений. Длительность терапии должна составлять от 60 до 90 дней в зависимости от выраженности КН, с последующим периодом наблюдения за пациентом до 2 лет. Для успешной терапии ХА необходимо проводить повторные курсы лечения КН. Сегодня на российском рынке появился новый препарат Церпехол (600 мг/7 мл), обладающий всеми эффектами ХА. Удобство новой формы (раствор для приема внутрь) дает возможность использовать его пациентам с нарушением глотания.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; хроническая ишемия головного мозга; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера; холина альфосцерат; Церпехол.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Романов ИД, Бокова ИА. Холина альфосцерат в коррекции когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):128–134. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-128-134

Choline alfoscerate in the correction of cognitive impairment

Shavlovskaya O.A.¹, Romanov I.D.², Bokova I.A.³

¹International University of Restorative Medicine, Moscow; ²“MD-Clinic” medical centers, Moscow;
³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
¹8, Furmannyy lane, Build. 2, Moscow 105062, Russia; ²11, Dmitrievskogo St., Moscow 111675, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

In preclinical and clinical studies, choline alfoscerate (CA) has proven to be highly effective in the correction of cognitive impairment (CI). The clinical effect of CA is seen in the improvement of mental activity, concentration, ability to remember and recall information, cognitive and behavioural responses, elimination of emotional instability and apathy. Experimental studies have shown the effectiveness of CA in preventing atrophic changes in the cerebral cortex. Based on several studies conducted on the use of CA in the treatment of CI, it can be concluded that oral administration of CA at a dose of 600 mg/day can be recommended both as monotherapy and as part of complex therapy in patients with cerebrovascular diseases such as chronic cerebral ischemia. As part of complex therapy for CI in Alzheimer's disease, a combination of CA at a dose of 1200 mg/day with donepezil at a dose of 10 mg/day may be recommended. Several studies have demonstrated the efficacy of CA in the treatment of post-COVID and post-traumatic CI. The efficacy of CA administration in the treatment of CI (including vascular dementia) following ischemic stroke and transient ischemic attacks has been demonstrated. When CA is taken, there is also a reduction in anxiety and depressive disorders, asthenia, the severity of pain symptoms and changes in coordination. The duration of therapy should be 60 to 90 days, depending on the severity of CI, followed by an observation phase of up to 2 years. For successful treatment with CA, it is necessary to carry out repeated courses of CI treatment. Today, a new drug Cerpechol (600 mg/7 ml) has appeared on the Russian market, which has all the effects of CA. The convenience of the new form (oral solution) makes it possible to use it in patients with swallowing disorders.

Keywords: cerebrovascular diseases; chronic cerebral ischemia; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease; choline alfoscerate; Cerpechol.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@imsmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Romanov ID, Bokova IA. Choline alfoscerate in the correction of cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):128–134. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-128-134

В 1998 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве одного из важнейших нутриентов обозначило холин. В 2016 г. Европейское управление по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) установило суточную дозу холина для всех здоровых взрослых лиц, равную 400 мг [1]. Национальная медицинская академия США (National Academy of Medicine, NAM) и EFSA установили нормы потребления холина с учетом возраста (0–6 мес – 125 мг/сут, 7–12 мес – 150 мг/сут), пола (женщины – 425 мг/сут) и физиологических потребностей (беременность – 480 мг/сут, грудное вскармливание – 520 мг/сут) [2].

Самым известным холинергическим соединением, предшественником нейромедиатора ацетилхолина, является холина альфосцерат (ХА), или L- α -глицерилфосфорилхолин. ХА является предшественником ацетилхолина и источником фосфатидилхолина – важного компонента нейрональных клеточных мембран. Препарат активизирует ацетилхолинергическую нейротрансмиссию (в частности, за счет активизации функции рецепторного аппарата), повышает пластичность мембран нейронов, увеличивает церебральный кровоток, оптимизирует метаболизм центральной нервной системы.

Как в доклинических, так и в клинических исследованиях ХА (600 мг/сут) продемонстрировал свою высокую эффективность в отношении когнитивных функций (КФ). Клиническое действие ХА проявляется в улучшении умственной деятельности, концентрации внимания, способности запоминания и воспроизведения информации, познавательных и поведенческих реакций, устранении эмоциональной неустойчивости, апатии [3].

И в России, и за рубежом показана эффективность ХА у пациентов с когнитивными нарушениями (КН) разной степени выраженности, подтвержденная результатами мультицентровых плацебоконтролируемых исследований [4].

Экспериментальные исследования

В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что ХА способствует увеличению высвобождения ацетилхолина в гиппокампе крыс и, таким образом, способствует улучшению памяти и обучения животных [5]. Также в эксперименте на крысах было показано [6], что воздействие стрессового фактора (постоянный шум по 3 ч в течение 7 дней) ведет к снижению функции памяти, повышению уровня гормона стресса, потере слуха и повреждению нейронов головного мозга. В гиппокампе таких животных наблюдались повышенная экспрессия интерлейкина 1 β и сниженная экспрессия холинацетилтрансферазы. На фоне перорального приема ХА (400 мг/кг) в одной из групп крыс было продемонстрировано улучшение функции памяти по сравнению с другими животными, что указывает на нейропротекторный эффект ХА. Авторы заключили [6]: в данном

исследовании на животной модели стресса продемонстрирован защитный эффект ХА в отношении когнитивных дисфункций путем опосредованного стимулирования дифференцировки нейронов.

В 2022 г. в одном из проведенных исследований пациентам (n=33) с мягкими КН проводили количественную электроэнцефалографию (кЭЭГ) в состоянии покоя и сравнивали полученные результаты с соответствующими показателями здоровых испытуемых (n=18) [7]. При мягких КН отмечена сниженная альфа-мощность по сравнению с контрольной группой. Пациенты с мягкими КН получали ХА перорально (400 мг 2 раза в день) в течение 2 мес с последующей записью кЭЭГ. На фоне приема ХА наблюдалось снижение тета- и дельта-мощности теменной и височной долей и увеличение альфа-спектра мощности затылочных долей. Авторы выявили тенденцию к улучшению биоэлектрической активности головного мозга после введения ХА [7]. Полученные результаты продемонстрировали, что прием ХА оказывает положительное влияние на пациентов с мягкими КН, что обуславливает целесообразность проведения кЭЭГ-мониторинга для оценки терапевтического эффекта ХА.

Зарубежные исследования по оценке эффективности ХА в терапии КН при болезни Альцгеймера

Изменения холинергической передачи в головном мозге в значительной степени способствуют формированию выраженных КН (деменции) при болезни Альцгеймера (БА). Во многих исследованиях продемонстрирована возможность восстановления холинергической передачи посредством назначения ХА.

В 2014 г. было проведено многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое и двойное слепое клиническое исследование ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) [8]. Под наблюдением находились пациенты (n=210) в возрасте от 59 до 93 лет (средний возраст – 77 $\pm$ 7 лет) с БА, страдающие цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), из них завершили 2-летнее наблюдение 113 пациентов. В исследовании ASCOMALVA была дана оценка эффективности комбинированной терапии донепезил (10 мг/сут) + ХА (1200 мг/сут) в сравнении с комбинацией донепезил (10 мг/сут) + плацебо (ПЛ) у пациентов с КН. КФ оценивали, используя Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и когнитивную подшкалу Шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale, ADAS-Cog). Для оценки основной деятельности использовали Тест базовой активности в повседневной жизни (Basic Activities of Daily Living, BADL), для оценки повседневной инструментальной деятельности – Тест инструментальной активности в повседневной жизни

(Instrumental Activities of Daily Living, IADL). Поведенческие симптомы оценивали с помощью нейропсихиатрического обследования (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPI-Q). В течение 24-месячного периода наблюдения на фоне терапии донепезилом у пациентов отмечено умеренное ухудшение всех исследованных показателей, тогда как в группе пациентов, принимавших донепезил + ХА, напротив, выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей. Авторы сделали вывод [8]: полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация ХА с ингибитором ацетилхолинэстеразы центрального действия донепезилом может повысить эффективность холинергической терапии при БА с сопутствующим ишемическим повреждением сосудов головного мозга.

При МРТ-исследовании у пациентов с БА наблюдается значительная атрофия гиппокампа (снижение объема вещества на 30–40%). В 2020 г., придерживаясь протокола ASCOMALVA (группы донепезил + ХА и донепезил + ПЛ), состояние пациентов ($n=113$) с БА оценивали через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42 и 48 мес после окончания лечения, а также части пациентов ($n=56$) был проведен МРТ-анализ объема серого и белого вещества, спинномозговой жидкости [9]. В ходе проведенного исследования получено: 1) в группе донепезил + ПЛ наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение объема серого вещества по сравнению с исходным уровнем на 2-м и 3-м годах лечения; 2) на фоне лечения донепезилом + ХА статистически значимые различия в объеме серого вещества по сравнению с исходным уровнем выявлены только на 3-м году лечения; 3) различия между двумя группами по объему серого вещества были статистически значимыми в течение первых 2 лет лечения. Уменьшение объема белого вещества в сравниваемых группах не имело статистически значимых различий. В проведенном морфометрическом анализе парагиппокампальной извилины, базальных ганглиев, лобной коры (верхняя и средняя лобные извилины) выявлена тенденция к церебральной атрофии. В группе пациентов, получавших донепезил + ХА, отмечено, что атрофия развивалась более медленными темпами. Была получена статистически значимая корреляция между уменьшением атрофии областей мозга (гиппокамп, миндалина) и нейропсихологическими тестами. Авторами сделаны выводы [9]: 1) в лечении КН, связанных с поражением сосудов головного мозга, следует назначать комбинированную терапию — ингибитор ацетилхолинэстеразы центрального действия (донепезил) + холинергический предшественник (ХА); 2) при комбинированном лечении донепезилом + ХА наблюдается синергетический эффект, который следует учитывать в терапии БА, ассоциированной с повреждением сосудов головного мозга.

В 2022 г. в рамках исследования ASCOMALVA были проанализированы симптомы депрессии у пациентов с БА ($n=90$) с использованием нейропсихиатрического обследования в начале и через 3, 6, 9, 12, 18, и 24 мес лечения [10]. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от терапии: первая ($n=45$) получала донепезил (10 мг/сут) + ХА (1200 мг/сут), вторая ($n=45$) — донепезил (10 мг/сут) + ПЛ. На основании исходных результатов MMSE пациенты также были разделены на три группы: с тяжелыми нарушениями (< 15 баллов); с умеренными нарушениями (16–19 баллов); с легкими / умеренно выра-

женными нарушениями (20–24 балла). По результатам анализа авторы сделали вывод [10]: пациенты, получавшие донепезил + ХА, имели статистически значимо ($p < 0,05$) менее выраженный уровень депрессии, чем пациенты, получавшие только донепезил. Испытуемые из группы с легкими и умеренными КН были более чувствительны к терапии донепезилом + ХА.

Отечественные исследования по оценке эффективности ХА в терапии КН при БА

В 2019 г. в одном из проведенных исследований дана оценка эффективности ХА (1200 мг/сут) при 3-месячном курсе терапии у пациентов ($n=50$; средний возраст — 68,8 года) с мягким когнитивным снижением (МКС) амнестического типа, имеющих высокий риск развития БА [11]. Динамику состояния оценивали до начала лечения, на 45-й и 90-й день. Использовали следующие тесты и шкалы: MMSE, Батарейку тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), Шкалу деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS), тест рисования часов, Бостонский тест называния (Boston Naming Test, BNT), тест запоминания 10 слов, тест отсроченного воспроизведения 10 слов. Пятнадцать пациентов получили два курса терапии в течение года (интервал между курсами составил в среднем 8,5 мес). Значительное улучшение КФ на фоне 1-го курса было достигнуто к 45-му дню исследования. В ходе исследования было отмечено, что через 7–9 мес после окончания 1-го курса терапии отмечается снижение КФ по используемым тестам. При сравнении показателей тестов к началу 2-го курса терапии (через 10–12 мес после окончания 1-го курса) с исходными было установлено, что состояние КФ сохранялось относительно «высоким» (т. е. выше, чем до начала терапии). Нежелательных явлений в ходе исследования не отмечено. Авторы сделали вывод [11]: эффект от одного курса терапии нестойкий, у пациентов с МКС на фоне БА целесообразно проводить повторный курс терапии ХА.

В 2022 г. в одном из исследований анализировалась динамика параметров клинико-иммунологической оценки состояния пациентов ($n=30$; средний возраст — $68,8 \pm 9,4$ года) с синдромом МКС амнестического типа на фоне 3-месячного курса терапии ХА (1200 мг/сут) с целью выявления предикторов эффективности терапии у лиц из группы риска развития БА [12]. Динамику состояния КФ оценивали, используя MMSE, BNT, иммунологические показатели — по уровню лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеазного ингибитора. В ходе исследования выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) клинико-иммунологические корреляции между выраженностью улучшения КФ (MMSE, BNT) на 45-й и 90-й день терапии и повышением уровня лейкоцитарной эластазы после завершения курсовой терапии ХА. Авторы сделали вывод [12]: повышение уровня лейкоцитарной эластазы на фоне терапии ХА может рассматриваться как потенциальный маркер оценки эффективности ХА у пациентов с МКС амнестического типа.

Дана сравнительная оценка трехлетнего опыта наблюдения за динамикой показателей когнитивной дисфункции на фоне терапии ХА [13]. В течение трех лет были проведены три повторных 3-месячных курса терапии

ХА (1200 мг/сут), назначенные превентивно родственникам первой степени родства ($n=30$) пациентов с БА. У обследованных родственников имелись синдромом МКС ($n=9$), признаки когнитивной недостаточности ($n=21$). В качестве группы сравнения обследовали родственников ($n=32$), не получавших терапию. Динамику состояния оценивали, используя Шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale, CGI), MMSE, Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест). В группе родственников, получавших ХА, в 28,7% случаев отмечено обратное развитие синдрома МКС, в 66,7% — уменьшение выраженности когнитивной дисфункции. В группе лиц, получавших ХА, отмечено статистически значимое улучшение показателей MMSE и MoCA-теста, тогда как в группе родственников, не получавших терапию, установлено статистически значимое ухудшение показателей КФ. Положительный эффект от терапии ХА (по тесту CGI) был зафиксирован у 56,7% родственников. Авторы заключили [13]: результаты превентивной курсовой терапии ХА оказывают положительное воздействие на когнитивный статус у родственников первой степени родства пациентов с БА.

Зарубежный опыт применения ХА в комплексной терапии КН у пациентов с ЦВЗ

Постинсультные КН, как правило, имеют тенденцию к дальнейшему прогрессированию, ухудшая тем самым прогноз на восстановление. Сосудистые КН — крайне инвалидизирующее состояние, которое включает постинсультную деменцию и сосудистое когнитивное снижение, вызванные заболеванием мелких сосудов головного мозга (small vessel disease, SVD). КН, связанные с ЦВЗ, включая SVD, проявляются поэтапно, медленно прогрессируя и влияя на скорость обработки информации, комплексное внимание и лобно-исполнительные функции. Нарушения во фронтально-исполнительной области с большей вероятностью присутствуют при легкой форме сосудистых КН, чем при легких КН, связанных с БА, при которых наиболее заметным признаком является снижение эпизодической памяти [14]. Некоторыми исследователями ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и антагонист N-метил-D-аспартата мемантин рассматриваются как лекарственные средства для симптоматического лечения отдельных пациентов с деменцией и болезни мелких сосудов [15].

В 2020 г. проведено пилотное одноцентровое двойное слепое рандомизированное двухгодичное исследование CONIVaD (Choline Alphoscerate and Nimodipine in Vascular Dementia) [16]. Цель исследования — сравнительная оценка эффективности терапии КН в двух группах пациентов: первая группа ($n=31$) получала комбинированную терапию антагонистом кальция нимодипином (90 мг/сут) + ХА (1200 мг/сут); вторая группа ($n=31$) — монотерапию нимодипином (90 мг/сут). Длительность курса терапии составила 12 мес. В исследование вошли пациенты ($n=62$; средний возраст — $75,8 \pm 7,0$ года) с заболеванием мелких сосудов головного мозга, сопровождающимся сосудистой деменцией. Среди факторов риска в 74% случаев выявлена артериальная гипертензия, в 81% — гиперхолестеринемия,

в 42% — инсульт в анамнезе, в 21% — сахарный диабет, в 61% — употребление алкоголя, в 43% — курение. Динамику статуса пациентов оценивали: 1) по шкалам функциональной активности — IADL, Шкале повседневной активности (Activities of Daily Living scale, ADL), Шкале оценки инвалидности при деменции (Disability Assessment in Dementia scale, DAD); 2) по профилю качества жизни — Адаптированному к инсульту профилю воздействия болезни 30 (Stroke-Adapted Sickness Impact Profile 30, SA-SIP30); 3) по шкалам оценки настроения, поведения — Шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D), NPI-Q; 4) по результатам нейропсихологического тестирования — по MoCA-тесту, Клинической рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating, CDR), тесту Рея на вербальную память (Rey Auditory-Verbal Learning test, RAVL), цветовому и словесному тесту Струпа (Color Word Stroop Test, CWST), тесту прокладывания пути (Trail Making Test, TMT), тесту символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT). В ходе исследования были выбраны два теста-ориентира для оценки эффективности терапии сосудистой деменции — MoCA-тест и CDR. Исходные показатели MoCA-теста составляли $18,7 \pm 4,3$ балла, CDR — 0,5 балла (82%), 1–2 балла (18%). Авторы [16] получили результат, что только у 20% пациентов отмечен отклик на терапию.

В 2021 г. в рамках проведенного исследования CONIVaD [17] пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа ($n=31$) получала курс лечения в течение 1 года нимодипином (по 30 мг 3 раза в день) + ХА (по 600 мг 2 раза в день); вторая группа ($n=31$) — нимодипин (по 30 мг 3 раза в день) + ПЛ. Пациенты проходили обследование исходно и через 12 мес. Положительная динамика после лечения по результатам MoCA-теста получена только в группе с ХА ($19,9 \pm 3,2$ балла против $18,7 \pm 4,3$ балла), в группе без ХА получена отрицательная динамика ($18,1 \pm 4,6$ балла). В группе ХА отклик на терапию получен в 96% случаев, в группе без ХА — в 15%. Таким образом, целесообразно включение ХА в терапию сосудистых КН.

Отечественные исследования по назначению ХА в терапии КН у пациентов с ЦВЗ

В 2019 г. в рамках комплексной программы реабилитации пациентов ($n=351$; средний возраст — $58,6 \pm 2,2$ года), перенесших транзиторную ишемическую атаку, дана оценка эффективности ХА [18]. Пациенты были разделены на две группы: первая группа ($n=94$) наряду с медицинской реабилитацией получала ХА (внутривенно капельно по 1000 мг/сут) в течение 10 дней (с двухдневным перерывом) с последующим пероральным приемом ХА (400 мг 3 раза в день) на протяжении 8 нед; вторая ($n=257$) — только комплексную медицинскую реабилитацию. Длительность наблюдения за пациентами составила 12 мес. Для оценки динамики состояния пациентов использовали: MMSE, методику оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН), Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire — EuroQol, EQ-5D-5L). В ходе исследования получено, что

у большей части пациентов по шкале MMSE отмечено улучшение КФ, достигшее статистической значимости ($p < 0,05$) только у пациентов первой группы, принимавших ХА. Достигнутые изменения сохранялись на протяжении дальнейшего периода наблюдения. Авторами сделан вывод [18]: на фоне длительного приема ХА продемонстрирована высокая эффективность в отношении улучшения КФ, уменьшения выраженности эмоциональных расстройств, снижения числа случаев повторного острого цереброваскулярного события.

В рамках открытого наблюдательного исследования в 2020 г. была оценена эффективность ХА у пациентов ($n=38$; возраст — от 55 до 80 лет), перенесших первый или повторный ишемический инсульт (ИИ) [19]. Всем пациентам назначался ХА (1200 мг/сут) в течение 30 дней. Динамика состояния оценивалась по нейропсихологическим шкалам: Вассермана (степень выраженности речевых нарушений у больных с локальными поражениями мозга) и батареи нейропсихологического исследования Лурья—Небраска («неречевая» когнитивная симптоматика). В результате проведенного курса терапии получена положительная динамика в состоянии речи, праксиса и мнестической функции. Авторы заключили [19]: 1) на фоне приема ХА (1200 мг/сут) отмечено улучшение состояния КН у пациентов, перенесших ИИ; 2) в терапии раннего и позднего восстановительного периодов ИИ следует назначать ХА (400 мг 3 раза в день) при длительности непрерывной терапии 6 мес.

В 2022 г. проведено исследование по оценке эффективности комплексной терапии с назначением ХА у пациентов ($n=122$) с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) [20]. В первой группе ($n=39$) в рамках комплексной терапии был назначен ХА (400 мг 3 раза в день) + этилметилгидроксиперидина сукцинат (ЭМГПС; по 1 таблетке 3 раза в день); во второй группе ($n=41$) — ХА + ЭМГПС + физиотерапия; в третьей группе ($n=42$) — ХА + ЭМГПС + физиотерапия + мануальная терапия. На фоне проведенной терапии с включением ХА отмечены статистически значимые ($p < 0,01$) изменения в динамике пациентов: уменьшение выраженности головной боли на 62,7%, астении — на 59,0%, вестибулоатактического синдрома — на 48,9%, нивелирование КН (улучшение памяти и концентрации внимания) — на 39,2%. Авторами сделан вывод [20]: с целью повышения эффективности реабилитационных мероприятий пациентов с ХИГМ в программу медицинской реабилитации в амбулаторных условиях необходимо включать ХА.

Опыт применения ХА у больных с посттравматической энцефалопатией

В одно из исследований были включены пациенты ($n=66$; средний возраст — $62,3 \pm 5,7$ года), перенесшие легкую и среднетяжелую черепно-мозговую травму (ЧМТ) за 6 мес — 3 года до включения в исследование [21]. Пациенты первой группы ($n=34$) находились в отдаленном периоде легкой ЧМТ, во вторую группу ($n=32$) вошли пациенты с последствиями среднетяжелой ЧМТ. Всем больным назначали внутривенно капельно ХА (1000 мг/сут) в течение 10 дней (с двухдневным перерывом) и с последующим приемом ХА внутрь (400 мг 3 раза в день) на протяжении 4 нед. Статус оценивали, используя MMSE, САН, тест Гамильто-

на, Шкалу общего клинического впечатления и опросник EQ-5D. В исследовании получена положительная динамика по исследуемым тестам, в особенности по шкале MMSE; было продемонстрировано статистически значимое улучшение памяти ($p < 0,05$). Эффект ХА был несколько выше в группе пациентов с легкой ЧМТ в анамнезе. Авторы заключили [21]: данное исследование подтвердило положительное терапевтическое действие ХА у пациентов в отдаленном периоде легкой и среднетяжелой закрытой ЧМТ, в том числе на нарушенные высшие психические и двигательные (координаторные) функции, а также показатели скорости когнитивных и моторных операций. Таким образом, продолжительность терапии у данной категории больных должна быть не менее 6 нед.

Опыт назначения ХА в терапии постковидного когнитивного дефицита

Частота развития когнитивного дефицита в рамках постковидного синдрома может достигать 80%. В одном из исследований дана оценка эффективности и безопасности ХА и комбинированного препарата (ЭМГПС + витамин B_6) в терапии тревожно-депрессивных расстройств и КН у больных, перенесших подтвержденный COVID-19 давностью 1–13 мес (в среднем 5,4 мес) [22]. Все вошедшие в исследование пациенты ($n=100$, средний возраст — $49,71 \pm 11,10$ года) были разделены на две группы: первая группа ($n=50$, средний возраст — $45,54 \pm 11,09$ года), с преобладанием тревожно-депрессивных расстройств, получала ЭМГПС + витамин B_6 (по 1 таблетке 3 раза в день); вторая группа ($n=50$, средний возраст — $53,86 \pm 9,52$ года), с преобладанием УКН, — ХА по 600 мг/сут. КН оценивали по МоСА-тесту, FAB, тесту запоминания 10 слов. Длительность наблюдения составила 60 дней. На фоне приема ХА получены статистически значимые ($p < 0,001$) изменения по МоСА-тесту ($23,50 \pm 0,99$ балла до лечения против $26,36 \pm 1,34$ балла после лечения), по FAB ($16,02 \pm 0,91$ балла до лечения против $16,96 \pm 0,99$ балла после лечения), в запоминании 10 слов при непосредственном воспроизведении ($4,44 \pm 0,95$ слова до лечения против $5,54 \pm 0,81$ слова после лечения), при отсроченном воспроизведении ($6,36 \pm 1,17$ слова до лечения против $8,90 \pm 0,74$ слова после лечения). Авторы пришли к заключению [22]: на фоне терапии ХА выявлено значимое снижение частоты и выраженности КН.

В настоящее время разработана новая форма ХА (Церпехол) в виде лекарственной формы раствор для приема внутрь 600 мг / 7 мл [23]. Среди прочих назначений Церпехол рекомендован при последствиях цереброваскулярной недостаточности или первичных и вторичных КН (характеризующихся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации и инициативности, снижением концентрации внимания) у пожилых. Режим приема Церпехола: внутрь до еды, запивая водой, по 7 мл (600 мг) 2 раза в сутки [23]. Применение такой формы повысит приверженность пациентов лечению и позволит использовать его у пациентов с нарушением глотания, для которых сложен прием препарата в таблетках [4]. Продолжительность лечения врач определяет индивидуально в зависимости от клинической картины и особенностей течения заболевания, возраста и переносимости препарата [23].

Заключение

На основании ряда проведенных исследований можно заключить: 1) пероральный прием ХА (600 мг/сут) может быть рекомендован как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии у пациентов с ХИГМ [24]; 2) ХА (1200 мг/сут) в составе комплексной терапии с донепезилом (10 мг/сут) может быть рекомендован в терапии КН (мягких и умеренных) при БА; 3) назначение ХА эффективно в терапии постковидных КН; 4) показана эффективность назначения ХА в терапии КН (в том числе со-

судистой деменции) после перенесенного ИИ, транзиторной ишемической атаки; 5) назначение ХА эффективно в терапии посттравматической энцефалопатии с КН.

На фоне приема ХА уменьшаются тревожно-депрессивные нарушения, проявления астении, выраженность болевых симптомов и координаторных изменений. Длительность терапии должны составлять от 60 до 90 дней в зависимости от выраженности КН, с последующим периодом наблюдения за пациентом до 2 лет. Для успешной терапии КН необходимо проводить повторные курсы лечения ХА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kansakar U, Trimarco V, Mone P, et al. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 7;14:1148166. doi: 10.3389/fendo.2023.1148166
- Derbyshire E, Obeid R, Schön C. Habitual Choline Intakes across the Childbearing Years: A Review. *Nutrients*. 2021 Dec 8;13(12):4390. doi: 10.3390/nu13124390
- Чугунов АВ, Пышкина ЛИ, Осмаева ЗХ. Коррекция постинсультных когнитивных и двигательных нарушений. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(9):584-9. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589 [Chugunov AV, Pyshkina LI, Osmayeva ZKh. Correction of post-stroke cognitive and motor disorders. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2020;4(9):584-9. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-584-589 (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 [Parfenov VA. Management of patients with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97-102. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-97-102 (In Russ.)].
- Ajenikoko MK, Ajagbe AO, Onigbinde OA, et al. Review of Alzheimer's disease drugs and their relationship with neuron-glia interaction. *IBRO Neurosci Rep*. 2022 Nov 19;14:64-76. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.11.005
- Jeong Yu H, Lin Kim Y, Jung Kim M, et al. The effect of choline alfoscerate on non spatial memory and neuronal differentiation in a rat model of dual stress. *Brain Res*. 2022 Jul 1;1786:147900. doi: 10.1016/j.brainres.2022.147900. Epub 2022 Apr 6.
- Han SH, Chul Youn Y. Quantitative electroencephalography changes in patients with mild cognitive impairment after choline alfoscerate administration. *J Clin Neurosci*. 2022 Aug;102:42-8. doi: 10.1016/j.jocn.2022.06.006. Epub 2022 Jun 14.
- Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 3:S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150
- Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, Amenta F. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):317-29. doi: 10.3233/JAD-190623
- Carotenuto A, Fasanaro AM, Manzo V, et al. Association Between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in the Treatment of Depression in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2022 May 23;6(1):235-43. doi: 10.3233/ADR-200269
- Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;1(75):18-22. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22 [Kolykhalov IV, Gavrilova SI. Prolonged alfoscerate effects in patients with the syndrome of amnesic mild cognitive impairment. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2019;1(75):18-22. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22 (In Russ.)].
- Колыхалов ИВ, Андросова ЛВ, Гаврилова СИ. Клинико-иммунологические эффекты холина альфосцерата при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11-2):5966. doi: 10.17116/jnevro202212211259 [Kolykhalov IV, Androsova LV, Gavrilova SI. Clinical and immunological effects of choline alfoscerate in the treatment of amnesic type mild cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11-2):59-66. doi: 10.17116/jnevro202212211259 (In Russ.)].
- Селезнева НД, Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ. Сравнительное проспективное мультидисциплинарное исследование эффективности холина альфосцерата в профилактике прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия*. 2020;18(1):6-15. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15 [Seleznova ND, Kolykhalov IV, Gavrilova SI. A comparative prospective multidisciplinary research of efficiency of choline alfoscerate in prevention of cognitive deficiency progressing in relatives of patients with Alzheimer's disease. *Psikhiatriya = Psychiatry*. 2020;18(1):6-15. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-1-6-15 (In Russ.)].
- Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr Opin Neurol*. 2021 Apr 1;34(2):246-57. doi: 10.1097/WCO.0000000000000913
- Smith EE, Barber P, Field TS, et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD): Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020 Nov 11;6(1):e12056. doi: 10.1002/trc2.12056
- Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Mar;32(3):449-57. doi: 10.1007/s40520-019-01229-z. Epub 2019 May 30.
- Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Efficacy and Safety of the Association of Nimodipine and Choline Alfoscerate in the Treatment of Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. The CONIVaD Trial. *Drugs Aging*. 2021 Jun;38(6):481-91. doi: 10.1007/s40266-021-00852-8. Epub 2021 Apr 15.
- Костенко ЕВ, Петрова ЛВ. Транзиторные ишемические атаки: их значимость в прогрессировании цереброваскулярных заболеваний и актуальные вопросы медицинской реабилитации. *Медицинский совет*. 2019;(9):22-30. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-22-30 [Kostenko EV, Petrova LV. Transient ischemic attacks: their importance in the progression of cerebrovascular diseases and topical issues of medical rehabilitation. *Meditsinskii sovet = Medical Council*. 2019;9:22-30. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-22-30 (In Russ.)].

19. Шишкова ВН, Малюкова НГ, Токарева РБ. Изучение эффективности препарата Церетон в комплексной нейрореабилитационной терапии. *Лечебное дело*. 2020;(1):55-62. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12193 [Shishkova VN, Malyukova NG, Tokareva RB. The study of Cereton efficacy in complex neurorehabilitation therapy. *Lechebnoe delo*. 2020;(1):55-62. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12193 (In Russ.)].
20. Черевашенко ЛА, Дадова ЛЮ, Цогоев АС и др. Физические факторы в медицинской реабилитации пациентов с хронической ишемией головного мозга на амбулаторном этапе. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2022;99(6-2):12-8. doi: 10.17116/kurort20229906212 [Cherevashchenko LA, Dadova LYu, Tsogoev AS, et al. Physical factors in the medical rehabilitation of patients with chronic cerebral ischemia in the outpatient stage. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2022;99(6-2):12-8. doi: 10.17116/kurort20229906212 (In Russ.)].
21. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ, Ганжула ПА и др. Комплексная реабилитация пациентов с посттравматической энцефалопатией с применением Церепро в амбулаторных условиях. *Лечебное дело*. 2013;(2):92-102. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20452162> [Kostenko EV, Petrova LV, Ganzhula PA, et al. Cerepro as a Part of Complex Rehabilitation of Outpatients with Posttraumatic Encephalopathy. *Lechebnoe delo*. 2013;(2):92-102. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20452162> (In Russ.)].
22. Боголепова АН, Осиновская НА, Коваленко ЕА, Махнович ЕВ. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93 [Bogolepova AN, Osinovskaya NA, Kovalenko EA, Makhnovich EV. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93 (In Russ.)].
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Церпехол. Доступно по ссылке: <https://ozonpharm.ru/catalog/tserpekhoh/> [Instructions for medical use of the drug Cerpechol. Available from: <https://ozonpharm.ru/catalog/tserpekhoh/> (In Russ.)].
24. Шавловская ОА. Опыт применения препарата Церетон (холин альфосцерат) в клинической практике. *РМЖ*. 2011;19(9):557-61. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168653> [Shavlovskaya OA. Using experience medicine drug Cereton (choline alfoscerate) in clinical practice. *RMZh*. 2011;19(9):557-61. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168653> (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.09.2023/16.11.2023/17.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Озон». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Ozon. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Романов И.Д. <https://orcid.org/0009-0003-0874-2834>

Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>



Заболевания спектра оптиконевромиелита и система комплемента: вопросы патогенеза и терапевтические возможности

Краснов В.С.

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

Важным звеном патогенеза заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG) является повышение активности системы комплемента (СК) по классическому пути с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности. Экулизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, которое подавляет терминальную стадию активации СК, обладая высокой аффинностью к ее C5-компоненту. Обсуждаются основные звенья патогенеза ЗСОНМ с AQP4-IgG, роль в нем СК, результаты клинических исследований препарата экулизумаб, а также его место в терапии ЗСОНМ.

Ключевые слова: заболевание спектра оптиконевромиелита; система комплемента; экулизумаб.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС. Заболевания спектра оптиконевромиелита и система комплемента: вопросы патогенеза и терапевтические возможности. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):135–141. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-135-141

Neuromyelitis optica spectrum disorders and complement system: issues of pathogenesis and therapeutic options

Krasnov V.S.

*Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia*

An important component of the pathogenesis of neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSD) with antibodies to aquaporin-4 (AQP4-IgG) is a classical pathway of complement system (CS) activation with the implementation of mechanisms of complement-mediated cytotoxicity. Eculizumab is a humanized monoclonal antibody that suppresses the final stage of CS activation and has a high affinity for its C5 component. The most important components in the pathogenesis of NMOSD with AQP4-IgG, the role of CS, the results of clinical trials with the drug eculizumab and its place in the treatment of NMOSD are discussed.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disease; complement system; eculizumab.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS. Neuromyelitis optica spectrum disorders and complement system: issues of pathogenesis and therapeutic options. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):135–141. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-135-141

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ), которые включают в себя оптиконевромиелит, прежде известный как болезнь Девика, — это группа воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), характеризующихся эпизодами иммуноопосредованной астроцитопатии, воспалительной демиелинизации и аксонального повреждения с преимущественным поражением зрительных нервов и спинного мозга [1, 2]. ЗСОНМ представляют собой гетерогенную по патогенезу группу клинкорadiологических синдромов [3, 4]. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями Wingerchuk 2015 г. [5]. Специфичным лабораторным маркером ЗСОНМ является выявление антител (АТ) класса IgG к аквапорину-4 (AQP4-IgG) в сыворотке крови. По статусу наличия или их отсутствия выделяют три варианта ЗСОНМ: 1) ЗСОНМ с AQP4-IgG; 2) ЗСОНМ без AQP4-IgG и 3) ЗСОНМ с неизвестным статусом AQP4-IgG [2, 5]. Патоморфологически у пациен-

тов с ЗСОНМ с AQP4-IgG выявляются признаки астроцитопатии (потеря астроцитами AQP4, уменьшение плотности глиального фибриллярного астроцитарного протеина), демиелинизации, аксонального повреждения, обнаруживаются периваскулярные депозиты АТ к AQP4, компоненты активированного комплемента, макрофагальную инфильтрацию, активацию микроглии, воспалительную инфильтрацию гранулоцитами (эозинофилы, нейтрофилы, базофилы) [6–8]. Активация системы комплемента (СК) играет важную роль в патогенезе ЗСОНМ с AQP4-IgG [9]. Патогистологическая картина у пациентов с ЗСОНМ без AQP4-IgG чрезвычайно гетерогенна [4]. В 20–50% случаев при ЗСОНМ без AQP4-IgG патогистологически обнаруживают преимущественно признаки миелинопатии [4, 5, 10] при относительной сохранности олигодендроцитов, в отличие от ЗСОНМ с AQP4-IgG [11], а в сыворотке крови выявляются АТ класса IgG к миелин-олигодендроцитар-

ному гликопротеину [4, 5, 12, 13]. Аутоиммунное повреждение миелина происходит за счет механизмов антитело-зависимой цитотоксичности и комплемент-опосредованного повреждения [10], но роль последнего механизма рассматривается как менее значимая, в отличие от ЗСОНМ с АТ к AQP4-IgG [4, 9].

Эксперты международного уровня рекомендуют начинать терапию препаратами, предупреждающими обострения (ППО), у всех пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG [3, 14, 15]. Блокирование активности СК — один из перспективных патогенетических подходов в терапии ЗСОНМ с AQP4-IgG [9]. Экулизумаб является гуманизированным моноклональным АТ (мАТ), которое подавляет активность терминального комплекса СК, обладая высокой аффинностью к ее C5-компоненту. По показанию «рецидивирующий ЗСОНМ с антителами к AQP4» в России зарегистрирован препарат экулизумаб (Элизария®)¹. Цель данной публикации — обсудить основные звенья патогенеза ЗСОНМ с AQP4-IgG, описать роль в нем СК, представить результаты клинических исследований препарата экулизумаб, а также его место в терапии ЗСОНМ.

Общие сведения о патогенезе ЗСОНМ с АТ к AQP4

Патогенез ЗСОНМ с AQP4-IgG неоднократно описан в международной научной литературе [4, 8]. Ключевым его звеном является выработка АТ к AQP4 [4, 16, 17]. Аквапорины (AQP) — белки, которые играют ключевую роль в регуляции трансцеллюлярного потока воды. AQP4 — основной аквапорин, экспрессируемый в ЦНС и выполняющий функцию водного канала в головном, спинном мозге и зрительном нерве. AQP4 расположен преимущественно в периваскулярных ножках астроцитов, которые участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в глиальных пограничных мембранах головного, спинного мозга и зрительных нервов, эпендимальных клетках, в ножках астроцитов, расположенных субэпендимально [16]. AQP4 также обнаружены в области «слабого» ГЭБ в местах формирования зрительных нервов, входа корешков в спинной мозг, в гипоталамусе [16]. Вышеперечисленные области с высокой плотностью AQP4 и/или «слабым» ГЭБ могут быть первой мишенью для иммунной системы [5, 16, 18]. AQP4 имеет изоформы M1 и M23 [18]. Патогенетическая роль каждой из них в развитии заболевания точно не определена. По данным научной литературы, связывание антител с M23-изоформой приводит к более значимой активации СК [19]. Экспрессия AQP4 присутствует и вне нервной системы. Они обнаруживаются в клетках собирательных трубочек почек, кардиомиоцитах, эпителии дыхательных путей, клетках ободочной кишки, тонкого кишечника, париетальных клетках желудка, поперечнополосатых мышечных волокнах [20]. Однако аутоиммунный ответ против них не развивается, так как в различных органах присутствуют мембранные гликопротеины (CD), ингибирующие формирование мембраноатакующего комплекса (МАК). Например, в почках обнаружены гликопротеины CD46, CD55, а в желудке и скелетных мышцах — CD46. В астроцитах *in vitro* выявляют

CD59, однако в культуре клеток «астроцит—эндотелий» его не находят, что, вероятно, обуславливает значительно меньшую защищенность структур ЦНС от аутоиммунного ответа по сравнению с периферическими органами [16, 21].

Основными звеньями патогенеза ЗСОНМ с AQP4-IgG являются: активация В-клеточного звена иммунитета и выработка АТ к AQP4, активация СК с формированием МАК, повышение продукции провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ6) с развитием каскада иммунопатологических реакций, изменения в системе Т-клеточного звена иммунитета (увеличение соотношения Т-хелперы 17 / Т-регуляторные лимфоциты), привлечение в очаг воспаления клеток врожденного иммунитета (натуральных киллеров, нейтрофилов, эозинофилов, повышение активности тучных клеток) [4, 8]. Особая роль в патогенезе ЗСОНМ отводится повышению проницаемости ГЭБ, в образовании которого принимают участие астроциты [22, 23]. Точная последовательность иммунопатологических событий в патогенезе ЗСОНМ с AQP4-IgG неизвестна. Выработка АТ к AQP4 может происходить вследствие повреждения ГЭБ, дисфункция которого рассматривается как механизм и косвенный признак срыва ауто толерантности иммунной системы при ЗСОНМ, чему может способствовать, например, ревматическое заболевание [22, 24]. Нельзя исключить, что первичная выработка АТ происходит на антигены вне ЦНС, которые затем перекрестно связываются с AQP4 в ЦНС [9, 25]. После проникновения АТ через ГЭБ, связывания их с AQP4 на ножках астроцитов и формирования комплекса «антиген (AQP4) — антитело (АТ к AQP4)» происходит активация комплемента по его классическому пути с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности. Повреждение астроцитов приводит к высвобождению цитокинов, которые вместе с компонентами активированного комплемента способствуют привлечению в очаг воспаления нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, увеличению проницаемости ГЭБ для АТ к AQP4. Дегрануляция нейтрофилов, эозинофилов способствует дальнейшему повреждению астроцитов и окружающих тканей. В патогенезе ЗСОНМ, вероятно, важную роль играют и механизмы антитело-зависимой цитотоксичности. После образования комплекса «антиген—антитело» на поверхности астроцита происходит его связывание с Fcγ-рецепторами эффекторных лейкоцитов, таких как гранулоциты, макрофаги, натуральные киллеры, что приводит к высвобождению содержания гранул лейкоцитов и гибели клетки-мишени [9]. Вышеуказанные иммунопатологические механизмы в конечном итоге приводят к нарастанию выраженности астроцитопатии в очаге воспаления, вторичному повреждению олигодендроцитов, нарушению целостности миелиновой оболочки, повреждению нейронов и их отростков, эндотелия, формированию со временем гиперплазии сосудистой стенки и гиалинизации артериол [4, 8]. Повреждение артериол предрасполагает к большему повреждению нервной ткани в связи с присоединением воздействия на патологический процесс сосудистого фактора [4, 8].

Роль активации СК в патогенезе ЗСОНМ

СК у человека представляет собой набор белков, как растворенных в плазме крови, так и экспрессируемых на мембранах клеток организма [26]. В норме СК выполняет защитную функцию, особенно против бактериальных инфекций, вызываемых инкапсулированными бактериями

¹Листок-вкладыш с информацией для пациента о лекарственном препарате Элизария® ЛП-№(000140)-(РГ-РУ) от 29.11.2022 доступен на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

(например, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*) [27]. Белки СК взаимодействуют между собой и формируют сложный каскад биохимических реакций. В начале этого каскада находятся «белки-детекторы», распознающие различные участки молекул патогенных клеток. Их активация приводит к запуску каскада протеолитических реакций, который многократно усиливает слабый первичный сигнал, что позволяет системе мощно реагировать даже на незначительное число патогенов и нарабатывать миллионы фрагментов белков СК, опсонизирующих мембрану патогена. В результате происходит образование многочисленных отверстий на его мембране и последующий лизис [28].

Повышение активности СК по классическому пути с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности является наиважнейшим звеном патогенеза ЗСОНМ [9, 29]. Механизмы комплемент-зависимой цитотоксичности при ЗСОНМ изучены на экспериментальных моделях *in vitro* с использованием клеточных культур астроцитов и фрагментов ткани спинного мозга [30–32]. Активация классического пути СК начинается с образования комплекса «антиген–антитело» на поверхности астроцита и связывания C1q-белка с Fc-фрагментом АТ к AQP4 с запуском каскада протеолитических реакций с формированием C3-конвертазы, которая расщепляет белок C3 на C3a- и C3b-фрагменты. C3b-фрагмент, связываясь с C3-конвертазой, формирует C5-конвертазу [28]. На этом этапе начинается терминальная стадия активации СК, когда расщепление белка C5 на фрагменты C5a и C5b приводит к последовательному связыванию с белком C5b белков C6, C7, C8 и нескольких C9, в результате чего на мембране астроцита, против которой направлен иммунный ответ, собирается МАК C5b–C9, приводящий к его лизису [9]. Встраивание МАК в мембрану клетки приводит не только к нарушению осмотического баланса и возможному лизису, но и к выходу из клетки множества внутриклеточных молекул и белков, что ведет к ее гибели [28]. Сборка МАК может ингибироваться белком CD59, подавляющий механизм которого направлен на терминальные этапы его формирования [9], однако его активность, как упоминалось ранее, в культуре клеток «астроцит–эндотелий» недостаточна [16, 21]. Низкие уровни экспрессии CD59 обнаружены на олигодендроцитах и нейронах, что также обуславливает их чувствительность к комплемент-зависимой цитотоксичности [9].

Фрагменты C3a и C5a являются мощными анафилатоксинами, привлекая в очаг воспаления при ЗСОНМ клетки, имеющие C3a- и C5a-рецепторы, такие как нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, макрофаги, клетки микроглии [9]. C3a-рецепторы также экспрессируются на активированных Т- и В-лимфоцитах. Прямая связь между активностью ЗСОНМ и повышенным уровнем C3a в сыворотке продемонстрирована в публикации Р. Nytrova и соавт. [29], которые предложили использовать оценку уровня C3a в качестве биомаркера ЗСОНМ. C3a рассматривается как ключевой медиатор активации микроглии при ЗСОНМ, самостоятельное повреждающее действие которой продемонстрировано в недавних публикациях экспериментальных данных [33]. СК при ЗСОНМ может оказывать повреждающее действие на олигодендроциты и нейроны, которые не содержат AQP4, посредством механизма «переноса активности СК на соседние клетки» (англ. bystander effect) [34,

35]. Описано, что растворимый комплекс C5b67, сформировавшийся при активации СК на поверхности астроцита, путем диффузии может перемещаться на соседние клетки с формированием на них МАК [9]. Также повреждающий «bystander effect» на рядом расположенные с астроцитами клетки может реализовываться и при участии АТ-зависимой клеточной цитотоксичности в результате воздействия на них продуктов дегрануляции активированных иммунокомпетентных клеток [36].

Таким образом, с учетом описанного патогенеза, блокирование активации СК, особенно в его терминальной стадии, является ключевым моментом, препятствующим развитию патологических эффектов всего иммунопатологического каскада при ЗСОНМ с AQP4-IgG. В настоящее время одним из двух зарегистрированных для лечения ЗСОНМ препаратов среди ингибиторов СК является экулизумаб, который имеет соответствующее показание как в России, так и в США и Европе [2, 15, 37].

Экулизумаб – мАТ, подавляющее активность комплемента при ЗСОНМ с AQP4-IgG (данные клинических исследований)

Экулизумаб является гуманизированным мАТ, которое подавляет активность терминального комплекса СК человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента белка C5 на C5a- и C5b-фрагменты и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. В итоге прерывается патогенетический каскад повреждения астроцитов при ЗСОНМ [38]. Механизм действия экулизумаба представлен на рисунке.

Эффективность и безопасность экулизумаба продемонстрированы в рамках многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования, проводимого с целью оценки эффективности и безопасности применения экулизумаба у пациентов с рецидивирующим оптиконевромиелитом (PREVENT study; NCT 01892345) [38], а также в рамках открытого исследования (продолжение исследования PREVENT; NCT 02003144) [39]. В исследовании PREVENT, в которое было включено 143 пациента с ЗСОНМ с AQP4-IgG, экулизумаб продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо на 94%. Число пациентов, которые не имели обострений на 48-й неделе, составило 97,9%, на 96-й неделе – 96,4%, на 144-й неделе – те же 96,4%. Соответствующие показатели в группе плацебо составили 63,2; 51,9 и 45,4% [38]. В группе экулизумаба (n=96) обострения отмечались только у трех пациентов, получавших базисную иммуносупрессивную терапию (ИСТ): двое – азатиоприном, один – микофенолата мофетилем [40]. Обострения у этих пациентов развились до 60-й недели терапии [39]. В группе пациентов, получавших экулизумаб в качестве монотерапии без сопутствующей ИСТ, к 144-й неделе наблюдения не возникло ни одного обострения [38]. В открытое исследование (продолжение исследования PREVENT) было включено 119 пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG, в рамках которого все пациенты получали экулизумаб. Доля пациентов, которые не имели обострений, на 48-й неделе составила 96,5%, на 96-й неделе – 95,6%, на 144-й неделе – те же 95,6%, на 192-й неделе – 94,4% [39]. Обострения отмечались только у шести пациентов, особенностью которых было приме-

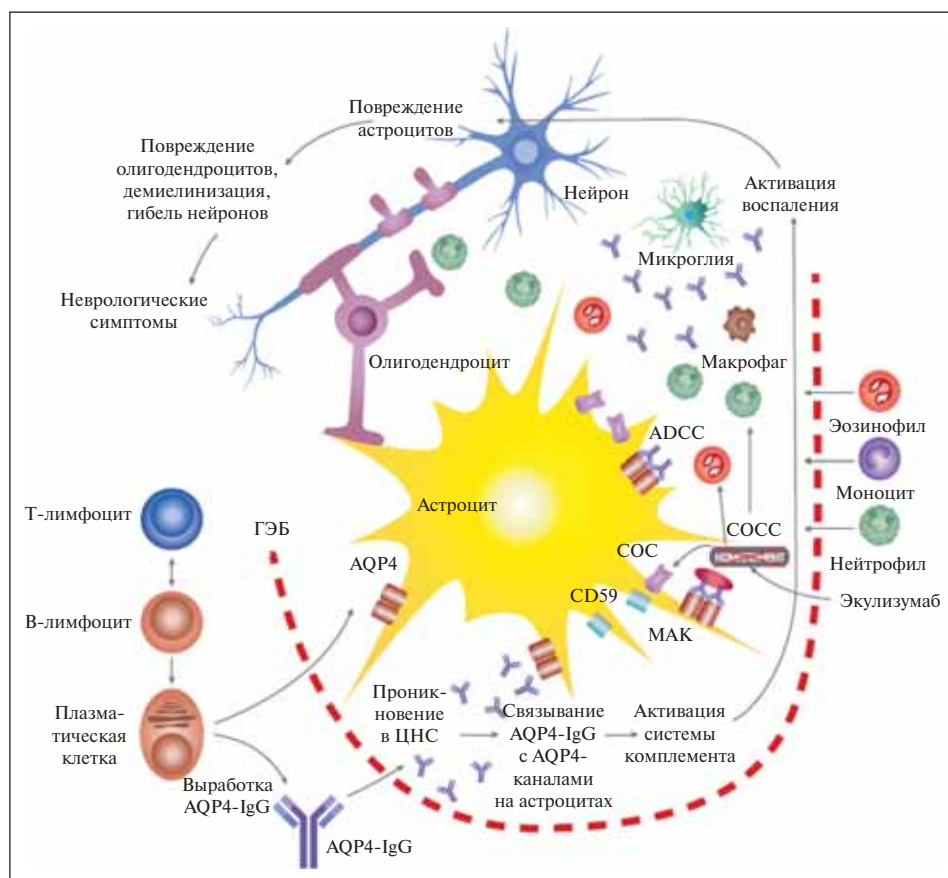
нение ИСТ в анамнезе [39]. Проведен подгрупповой анализ результатов монотерапии экулизумабом. В группе пациентов (n=21), получавших монотерапию экулизумабом в рамках двойного слепого и открытого исследования, не было зарегистрировано обострений. В группе пациентов (n=12), получавших плацебо в рамках двойного слепого исследования и монотерапию экулизумабом в рамках открытого исследования, у одного пациента отмечалось обострение между 36-й и 48-й неделями лечения экулизумабом [41].

В исследовании PREVENT в группе экулизумаба чаще по сравнению с плацебо отмечались такие нежелательные явления, как инфекции верхних дыхательных путей (31 и 19 случаев на 100 пациенто-лет соответственно) и головная боль (55 и 38 случаев на 100 пациенто-лет). Различий по частоте встречаемости других нежелательных явлений, в том числе инфекций мочевыводящих путей (26 и 24 случая на 100 пациенто-лет), выявлено не было. Был зарегистрирован один случай летального исхода в группе

экулизумаба от эмпиемы легких, вызванной *Streptococcus intermedius* и *Peptostreptococcus micros*, после 108-й недели терапии у пациента, который также получал дополнительную терапию азатиоприном [38]. В рамках открытого исследования экулизумаба частота головной боли (60,3 случая на 100 пациенто-лет) и инфекций мочевыводящих путей (25,6 случая на 100 пациенто-лет) существенно не изменилась. Уменьшилось число зарегистрированных на фоне терапии экулизумабом случаев инфекции верхних дыхательных путей (20,8 случая на 100 пациенто-лет). Другой значимой информации по безопасности получено не было. Случаев менингококковой инфекции в рамках исследования PREVENT и его продолжения не было зарегистрировано [38, 39].

Рекомендации по применению экулизумаба в терапии ЗСОНМ в повседневной практике (данные научной литературы)

Рекомендации по назначению экулизумаба пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG, по данным научной литературы, носят гетерогенный характер [14, 15, 37, 42, 43]. Е.С. Contentti и соавт. [14] предлагают в случае обострений на фоне терапии ритуксимабом переходить на препарат с принципиально другим механизмом действия (экулизумаб, сатрализумаб, инебилиумаб, тоцилизумаб). Экулизумаб рекомендуется применять у пациентов с ЗСОНМ, не отвечающих на терапию иммуносуппрессантами [14]. М. Levy и соавт. [37], обсуждая профили пациентов для назначения экулизумаба, сатрализумаба, инебилиумаба, отмечают несомненно высокую эффективность и довольно благоприятный профиль безопасности экулизумаба. При этом отмечается отсутствие преимуществ применения экулизумаба в комбинации с ИСТ по сравнению с монотерапией экулизумабом. В. Hemmer [42] в своем алгоритме рекомендует при наличии подтвержденного диагноза ЗСОНМ с AQP4-IgG выбирать прежде всего между ритуксимабом (*off-label*) и экулизумабом (после второго эпизода обострения). Немецкие эксперты сообщают, что экулизумаб следует применять у пациентов с рецидивирующим ЗСОНМ с AQP4-IgG после тщательной оценки соотношения польза/риск с учетом активности заболевания и возможных альтернативных



Патогенез ЗСОНМ с антителами к AQP4 и механизм действия экулизумаба.

ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) — антитело-зависимая цитотоксичность;
 CDC (complement-dependent cytotoxicity) — комплемент-зависимая цитотоксичность;
 CDCC (complement-dependent cellular cytotoxicity) — комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность; CD59 — мембранный гликопротеин, ингибирующий формирование МАК
Pathogenesis of NMOSD with antibodies to AQP4 and the mechanism of action of eculizumab.
 ADCC — antibody-dependent cellular cytotoxicity; CDC — complement-dependent cytotoxicity;
 CDCC — complement-dependent cellular cytotoxicity; CD59 — a membrane glycoprotein that inhibits the formation of membrane attack complex (MAC)

¹Цветной рисунок к этой статье представле на сайте журнала: nnp.ima-press.net

методов лечения [42]. Переход на экулизумаб рекомендуется в случае обострений на фоне терапии ритуксимабом, азатиоприном, микофенолата мофетиллом с учетом принципиально иного механизма действия препарата, а также на фоне иной терапии ППО, когда сохраняется активность заболевания [42]. E. Shosha и соавт. [43] считают, что экулизумаб следует назначать пациентам с высоко агрессивным течением заболевания (два и более инвалидирующих обострения в течение 1 года) или при неэффективности терапии одним из МАТ (ритуксимаб, инебилизумаб, тоцилизумаб, сатрализумаб). И только в случае невозможности назначить экулизумаб у пациентов с агрессивным течением ЗСОНМ следует использовать терапию тоцилизумабом или сатрализумабом в комбинации с азатиоприном, микофенолата мофетиллом или метотрексатом. Рабочая группа NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group) в алгоритме назначения долговременной превентивной терапии у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG предлагает использовать экулизумаб (после второго обострения), равулизумаб, инебилизумаб, ритуксимаб и сатрализумаб в качестве терапии первого выбора, а также переключаться на лечение экулизумабом в случае обострения на фоне терапии одним из вышеуказанных АТ (кроме равулизумаба), тоцилизумабом, азатиоприном или микофенолата мофетиллом [15]. Авторы указывают на необходимость при выборе терапии учитывать тяжесть обострений и степень восстановления после них, эффективность и скорость начала действия препарата, профиль его безопасности, коморбидность, вопросы планирования семьи, предпочтения и приверженность пациента терапии, а также ряд других факторов [15].

В 2022 г. российскими экспертами была опубликована статья «Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии» [2]. Консенсусный совет экспертов (КСЭ) согласовал шесть профилей пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG в возрасте 18 лет и старше, которым может быть рекомендован экулизумаб. КСЭ после анализа опубликованных результатов клинических исследований и международных консенсусных рекомендаций предложил алгоритм назначения терапии для предупреждения обострений у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Назначение экулизумаба возможно с момента развития второго обострения. Экулизумаб является препаратом выбора из зарегистрированных в России лекарственных средств для пациентов с высокой активностью ЗСОНМ с AQP4-IgG. Высокая активность ЗСОНМ — клиническая характеристика заболевания у пациентов, не получающих терапию, предупреждающую развитие обострений, в виде наличия двух обострений за последний год, или трех обострений за последние 2 года (из них одно — за последний год) независимо от их тяжести, и/или одного тяжелого обострения [2]. В отдельных случаях может быть рассмотрено назначение экулизумаба пациентам с рецидивирующим ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности [2]. С учетом результатов клинических исследований [38, 39], препарат может назначаться пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG как в качестве монотерапии, так и на фоне ИСТ [2]. Пациенту может быть рекомендован экулизумаб, если на фоне терапии ритуксимабом, азатиоприном, микофенолата мофетиллом, сатрализумабом или тоцилизумабом развилось обострение заболевания, что указывает на

резистентность к проводимому лечению, или отмечается непереносимость терапии ППО. Наличие миастении гравис как сопутствующего заболевания также может рассматриваться как дополнительная опция при инициации лечения. Назначение экулизумаба и наблюдение пациентов на фоне его применения должны проводиться согласно плану управления рисками, который также был обсужден и согласован КСЭ [2].

Дополнительные сведения об экулизумабе для клинической практики

S. Chatterton и соавт. [44] опубликовали описание клинического случая раннего использования экулизумаба у пациента с ЗСОНМ с AQP4-IgG при обострении, резистентном к терапии глюкокортикоидами и плазмообменом. Применение экулизумаба способствовало стабилизации состояния и частичному регрессу симптомов. Авторы связывают эффект с механизмом действия экулизумаба и предлагают рассмотреть возможность проведения рандомизированных контролируемых исследований для определения возможности использования экулизумаба в лечении обострений ЗСОНМ. Перспективы раннего начала во время обострения терапии ППО, которые блокируют активность СК, обсуждаются и другими авторами [15]. Сроки наступления полного клинического эффекта экулизумаба при ЗСОНМ точно не известны. При анализе результатов исследования PREVENT и его продолжения обнаружено, что на фоне монотерапии экулизумабом в первый год лечения из 33 пациентов обострение развилось только у одного в период между 36-й и 48-й неделями терапии. В последующем до конца открытой фазы исследования (медиана наблюдения — 2,8 года [14 нед; 5,2 года]) обострений ни у кого не отмечалось [41]. У пациентов на фоне терапии экулизумабом + ИСТ отмечалось по одному обострению у двух пациентов из 75 в первый год лечения, а также у одного пациента в период между 48-й и 60-й неделями терапии (непосредственно после 48-й недели, согласно представленным данным) [39]. В открытой фазе зарегистрировано шесть обострений ЗСОНМ у пациентов, получающих терапию экулизумабом, которые имели в анамнезе указания на ИСТ. Из них три обострения развились у двух пациентов в первый год, по одному — у двух пациентов во второй год (до 72-й недели) и одно — на 192-й неделе лечения. При этом нет указаний, на каком этапе ИСТ была отменена в открытой фазе исследования, что было допустимым [39]. Согласно консенсусному мнению членов рабочей группы NEMOS, полный эффект экулизумаба у пациентов с ЗСОНМ развивается немедленно — в течение 1–2 нед после начала терапии [25]. Однако у единичных пациентов, с учетом результатов клинических исследований [19, 21], это может занимать более длительное время. Экулизумаб, ритуксимаб и азатиоприн рассматриваются как относительно безопасные во время беременности у пациенток с ЗСОНМ [14, 45]. По мнению экспертов, терапия экулизумабом, равулизумабом, ритуксимабом, тоцилизумабом, азатиоприном во время беременности может быть продолжена для предупреждения обострений после тщательной оценки соотношения рисков и пользы, несмотря на то что данные по безопасности и эффективности у беременных недостаточны [15].

Заключение

Повышение активности СК по его классическому пути с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности при ЗСОНМ с AQP4-IgG является наиважнейшим звеном патогенеза заболевания. Препарат экулизумаб предупреждает развитие дальнейшего каскада иммунопатологических реакций благодаря блокированию терминальной стадии активации СК. Его высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности продемонстрированы в клинических исследованиях. Экулизумаб можно назначать с момента развития второго обострения ЗСОНМ. Он яв-

ляется препаратом выбора у пациентов с высокоактивным рецидивирующим ЗСОНМ с AQP4-IgG, а также рекомендуется при резистентности к терапии другими ППО. В отдельных случаях может быть рассмотрено назначение экулизумаба при рецидивирующем ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности при оценке соотношения польза/риск. При этом необходимо строгое соблюдение рекомендуемого плана управления рисками. Представляется перспективным применение экулизумаба в купировании обострений ЗСОНМ с учетом механизма его действия, но для этого требуется проведение клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders – An update. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):195-200. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.001. Epub 2018 Jan 13.
2. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 [Krasnov VS, Bakhtiarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].
3. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663-79. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014
4. Whittam D, Wilson M, Hamid S, et al. What's new in neuromyelitis optica? A short review for clinical neurologist. *J Neurol*. 2017 Nov;264(11):2330-4. doi: 10.1007/s00415-017-8445-8
5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729
6. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BFG, et al. The Pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica *Brain Pathol*. 2014 Jan;24(1):83-97. doi: 10.1111/bpa.12099
7. Levin MH, Bennett JL, Verkman AS. Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Sep;36:159-71. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.03.001
8. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:412-8. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.002
9. Asavapanumas N, Tradtrantip L, Verkman AS. Targeting the complement system in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Aug;21(8):1073-86. doi: 10.1080/14712598.2021.1884223
10. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol*. 2020;139:875-92. doi: 10.1007/s00401-020-02132-y
11. Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain*. 2020;143:1431-46. doi: 10.1093/brain/awaa102
12. Nakashima I. Is MOG-IgG another biomarker for neuromyelitis optica? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Oct;88(10):807. doi: 10.1136/jnnp-2017-316247
13. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol*. 2017 Oct;264(10):2088-94. doi: 10.1007/s00415-017-8596-7
14. Contentti EC, Rojas JI, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428
15. Kümpefel T, Gighuber K, Aktas O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2023 Jul;270(7):3341-68. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0
16. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Apr;14(4):265-77. doi: 10.1038/nrn3468
17. Симанив ТО, Краснов ВС, Касаткин ДС. Оптиконевромиелит в фокусе. Практическое руководство в схемах и таблицах. Москва: Практическая медицина; 2023. 176 с.
- [Simaniv TO, Krasnov VS, Kasatkin DS. *Optikonevromielit v fokuse. Prakticheskoe rukovodstvo v skhemakh i tablitsakh* [Opticoneuromyelitis in focus. Practical guidance in diagrams and tables]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2023. 176 p. (In Russ.)].
18. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*. 2013 Oct;93(4):1543-62. doi: 10.1152/physrev.00011.2013
19. Hinson SR, Romero MF, Popescu BFG, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;109(4):1245-50. doi: 10.1073/pnas.1109980108. Epub 2011 Nov 29.
20. Day RE, Kitchen P, Owen DS, et al. Human aquaporins: regulators of transcellular water flow. *Biochim Biophys Acta*. 2014 May;1840(5):1492-506. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.09.033
21. Saadoun S, Papadopoulos M. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler J*. 2015;21(13):1644-54. doi: 10.1177/1352458515571446
22. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler J*. 2012;18(1):5-10. doi: 10.1177/1352458511431077
23. Wang Y, Zhu M, Liu C. Blood Brain Barrier Permeability Could Be a Biomarker to Predict Severity of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Retrospective Analysis. *Front Neurol*. 2018 Aug 7;9:648. doi: 10.3389/fneur.2018.00648
24. Краснов ВС, Макшаков ГС, Калинин ИВ и др. Коморбидность заболевания спектра оптиконевромиелита и системной красной волчанки. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):102-8. doi: 10.17116/jnevro2020120071102 [Krasnov VS, Makshakov GS, Kalinin IV, et al. Comorbidity of neuromyelitis optica spectrum disorder and systemic lupus erythematosus. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(7):102-8. doi: 10.17116/jnevro2020120071102 (In Russ.)].

25. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) associated with cancer: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Nov;56:103227. doi: 10.1016/j.msard.2021.103227
26. Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:433-59. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120154
27. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical Significance of Complement Deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173(1):108-23. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04633.x
28. Шахиджанов СС, Филиппова АЕ, Бутлин АА, Атауллаханов ФИ. Патологии системы комплемента. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;18(3):130-44. doi:10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144 [Shakhidzhanov SS, Filippova AE, Butlin AA, Ataullakhanov FI. Pathologies of the complement system. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019;18(3):130-44. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144 (In Russ.)].
29. Nytrova P, Potlukova E, Kemlink D, et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2014 Sep 15;274(1-2):185-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.001
30. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M, et al. Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport.* 2009 Mar 25;20(5):508-12. doi: 10.1097/wnr.0b013e32832776f4
31. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24):2221-31. doi: 10.1212/01.WNL.0000289761.64862.ce
32. Zhang H, Bennett JL, Verkman AS. *Ex vivo* spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Ann Neurol.* 2011 12;70(6):943-54. doi: 10.1002/ana.22551
33. Chen T, Lennon VA, Liu YU, et al. Astrocyte-microglia interaction drives evolving neuromyelitis optica lesion. *J Clin Invest.* 2020;130(8):4025-38. doi: 10.1172/JCI134816
34. Tradtrantip L, Yao X, Su T, et al. Bystander mechanism for complement-initiated early oligodendrocyte injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2017 Jul;134(1):35-44. doi: 10.1007/s00401-017-1734-6
35. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-dependent bystander injury to neurons in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* 2018 Oct 22;15(1):294. doi: 10.1186/s12974-018-1333-z
36. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-independent bystander injury in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica produced by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 Jul 11;7(1):112. doi: 10.1186/s40478-019-0766-7
37. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol.* 2021 Jan;20(1):60-7. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6
38. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866
39. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021 Jun;89(6):1088-98. doi: 10.1002/ana.26049
40. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jan;47:102641. doi: 10.1016/j.msard.2020.102641
41. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler J.* 2022;28(3):480-6. doi: 10.1177/13524585211038291
42. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Available from: www.dgn.org/leitlinien
43. Shosha E, Aljarallah SA, Fugham NA, et al. Saudi consensus recommendations on the management of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Oct;66:104062. doi: 10.1016/j.msard.2022.104062
44. Chatterton S, Parratt JDE, Ng K. Eculizumab for acute relapse of neuromyelitis optica spectrum disorder: Case report. *Front Neurol.* 2022 Aug 8;13:951423. doi: 10.3389/fneur.2022.951423
45. Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol.* 2020 Mar;16(3):154-70. doi: 10.1038/s41582-020-0313-y. Epub 2020 Feb 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.09.2023/20.11.2023/21.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Генериум». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Generium. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Краснов В.С. <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

Офатумумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело, зарегистрированное для лечения рассеянного склероза



Попова Е.В.

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
Россия, 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, 10

В настоящее время для лечения рассеянного склероза зарегистрировано уже более 15 молекул, и порой клиницисты отмечают некоторые проблемы при выборе препарата для терапии при исходных равнозначных характеристиках больного. При выборе необходимо учитывать не только эффективность и безопасность выбираемого препарата, но и возможности дальнейшей терапии после прекращения приема изначально выбранного лекарственного средства. Обсуждаются результаты клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности препарата офатумумаб, и его возможные преимущества среди других анти-CD20-агентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз; офатумумаб; моноклональное антитело; анти-CD20-терапия.

Контакты: Екатерина Валериевна Попова; ani_retake1@mail.ru

Для ссылки: Попова Е.В. Офатумумаб – первое полностью человеческое моноклональное антитело, зарегистрированное для лечения рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):142–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-142-145

Ofatumumab – the first fully human monoclonal antibody approved for the treatment of multiple sclerosis

Popova E.V.

City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow
10, Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia

Currently, more than 15 molecules are already approved for the treatment of multiple sclerosis, and sometimes physicians encounter problems selecting a drug for therapy when considering patients with the initial equivalent characteristics. When selecting a drug, it is important to consider not only the efficacy and safety of the drug, but also the possibility of further therapy after discontinuation of the initially selected drug. This paper discusses the results of clinical trials on the efficacy and safety of ofatumumab and its potential advantages over other anti-CD20 agents.

Keywords: multiple sclerosis; ofatumumab; monoclonal antibody; anti-CD20.

Contact: Ekaterina Valerievna Popova; ani_retake1@mail.ru

For reference: Popova E.V. Ofatumumab – the first fully human monoclonal antibody approved for the treatment of multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):142–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-142-145

Рассеянный склероз (РС) является хроническим высоко инвалидизирующим заболеванием аутоиммунного генеза. Патогенез РС отличается многогранностью. По мере углубленного изучения механизмов, приводящих к процессам воспаления и нейродегенерации при данном заболевании, разрабатываются и новые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). И если до 90-х годов прошлого столетия основным в лечении являлось купирование обострений посредством применения глюкокортикоидов, то к настоящему времени зарегистрированные препараты способствуют не только предотвращению обострений и торможению процессов нейродегенерации, но и частичному уменьшению неврологического дефицита. Мы все чаще говорим о персонализированном подходе в терапии РС. При назна-

чении терапии больному РС учитывается совокупность таких факторов, как тип течения и активность заболевания, особенности самого пациента и сопутствующие болезни, профиль безопасности препарата в отношении пациента.

Зарегистрированные препараты обладают разными механизмами действия, что также вносит свой вклад в уровень безопасности при терапии. Одним из наиболее активно разрабатываемых направлений является создание анти-CD20-агентов. К данной группе препаратов относятся моноклональные антитела (мАТ) к белку CD20 на поверхности В-лимфоцитов, которые в настоящее время считаются «ключевыми игроками» патогенеза РС [1]. Как и все препараты мАТ, анти-CD20-мАТ прошли своеобразную эволюцию от мышиных до полностью человеческих. И если в хи-

мерных (ритуксимаб, ублитуксимаб) и гуманизированных (окреизумаб) мАТ еще содержатся мышиные компоненты, то в полностью человеческом мАТ (офатумумаб) таких последовательностей нет, за счет чего и достигается снижение иммуногенного потенциала, что является одним из ключевых моментов в достижении лучшей безопасности [2].

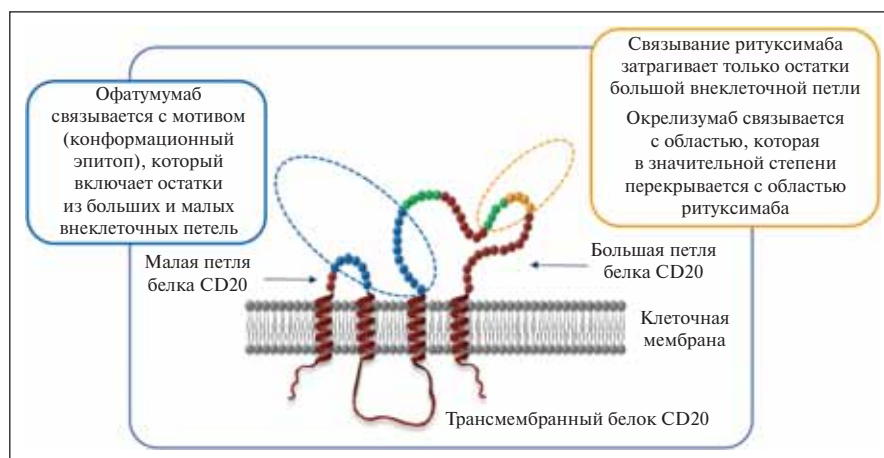
Препарат офатумумаб

Офатумумаб является в настоящее время единственным полностью человеческим мАТ, одобренным для лечения РС. Молекула офатумумаба связывается с двумя внеклеточными областями CD20, в отличие от других анти-CD20-препаратов, площадь взаимодействия которых с молекулой CD20 меньше, что влияет на плотность связывания молекул. Поэтому даже при низкой экспрессии (т. е. малом количестве) CD20-белка на поверхности В-лимфоцитов офатумумаб, в отличие от других анти-CD20-мАТ, сохраняет способность лизировать В-лимфоциты [3]. Это позволяет на фоне применения более низких доз препарата (в сравнении с другими анти-CD20-мАТ) добиться выраженного длительного воздействия на CD20, эффективного лизиса В-лимфоцитов и устойчивого подавления воспалительного компонента (см. рисунок) [4]. В связи с данной особенностью механизма действия отмечается достаточно быстрое истощение В-клеток уже ко 2-й неделе от начала терапии [5].

Результаты исследований офатумумаба

Согласно проведенным клиническим исследованиям III фазы ASCLEPIOS I и II (двойные слепые, проводимые с двумя плацебо с активным препаратом сравнения в параллельных группах, многоцентровые, адаптивные; максимальная продолжительность — до 30 мес), на фоне терапии препаратом офатумумаб в сравнении с препаратом терифлуномидом отмечается снижение среднегодовой частоты обострений более чем на 50% (50,5 и 58,5% в исследованиях ASCLEPIOS I и II соответственно) и сокращение подтвержденного 3- и 6-месячного ухудшения инвалидизации более чем на 30% (34 и 32% соответственно) [6, 7]. Офатумумаб показал преимущества в сокращении количества очагов Gd+ в режимах T1 (97 и 94%) и T2 (82 и 85% соответственно) по сравнению с терифлуномидом [7, 8]. На 2-м году исследования у 87,8% пациентов на фоне терапии препаратом офатумумаб отмечалось отсутствие признаков активности заболевания по критериям NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity) в сравнении с 48,2% пациентов, получающих терапию препаратом терифлуномидом. Отдельно были проанализированы «наивные» пациенты (первый ПИТРС — офатумумаб), и было отмечено, что на 2-м году исследования 92,1% пациентов, принимающих офатумумаб, достигли NEDA-3, т. е. зарегистрирована еще более высокая эффективность при назначении данного препарата ранее не леченым пациентам. В долгосрочном наблюдении (до

4 лет) данная тенденция сохранялась, и при этом в целом у всех пациентов, получавших офатумумаб, уровень достижения показателя NEDA-3 не изменился — 9 из 10 человек по-прежнему соответствовали указанным критериям. Это, в свою очередь, отражает возможность предотвратить активность и ухудшение инвалидизации в долгосрочном периоде. Препарат, по данным метаанализов, в том числе независимых, занимает первые строчки по эффективности — предотвращению обострений и накоплению инвалидизации — у пациентов с РС среди всех ПИТРС [9–11]. В основе такой эффективности лежит достаточно быстрое истощение В-клеток уже через 2 нед после начала терапии. Было отмечено сохранение данного эффекта на протяжении всех 96 нед клинического исследования [5] со статистически значимым различием между группами лечения по первичной конечной точке (среднегодовая частота обострений) уже на 3-й месяц, и далее устойчиво сохраняющемся в течение всего периода исследований [12]. Однако, несмотря на быстрое подавление В-лимфоцитов, у большинства пациентов уровни IgM и IgG оставались выше нижней границы нормы на всем протяжении исследования [13]. При этом общая частота серьезных инфекций была низкой, и не наблюдалось никакой связи между снижением уровня иммуноглобулинов и риском серьезных инфекций. При завершении терапии препаратом офатумумаб отмечается восстановление уровня лимфоцитов в среднем уже через 23 нед, в отличие, например, от восстановления в среднем через 72 нед после терапии окрелизумабом и через 40 нед после терапии ритуксимабом [14–20]. Это связано не только с меньшей дозой (20 мг 1 раз в месяц, экспозиционная доза за год — 240 мг), но и с тем, что подкожное введение анти-CD20-препарата приводит к увеличению концентрации анти-CD20-мАТ в лимфатических узлах по сравнению с внутривенным введением, что, в свою очередь, может привести к повышению эффективности, учитывая, что именно в этих местах концентрируются и взаимодействуют патогенные В- и Т-лимфоциты [21–26]. По мнению ряда авторов, для восполнения числа В-лимфоцитов и сохранения иммунных реакций важно именно подкожное введение офату-



Особенности механизма действия препарата офатумумаб (адаптировано из [4])
 Characteristics of mechanism of action of ofatumumab (adapted from [4])

Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

мумаба, который оказывает, по сравнению с внутривенным ведением окрелизумаба, щадящее действие на В-клетки маргинальной и фолликулярной зон в селезенке [27]. Этот эффект может иметь отношение к пониманию некоторых различий в профилях безопасности офатумумаба и окрелизумаба, наблюдаемых у пациентов с РС [27].

Безопасность офатумумаба

В целом, при анализе безопасности частота развития нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ), была сопоставима между группами пациентов, получающих терапию препаратами офатумумаб и терифлуномид (см. таблицу) [6]. Было отмечено, что 99,8% системных инъекционных реакций были незначительными или умеренными и в основном наблюдались после первой инъекции. Учитывая механизм действия препарата офатумумаб, врачами прицельно отслеживалась динамика уровня лимфоцитов и были отмечены стабильные показатели в течение

НЯ у пациентов, получавших терапию препаратами терифлуномида и офатумумаба, в клинических исследованиях ASCLEPIOS I и II (по [6]), n (%)

Adverse events in patients taking teriflunomide and ofatumumab, data from ASCLEPIOS I and II clinical trials (according to [6]), n (%)

НЯ	Терифлуномид (n=936)	Офатумумаб (n=946)
Любые НЯ	788 (84,2)	791 (83,6)
Наиболее частые НЯ (≥5% в любой группе лечения):		
инъекционные реакции	143 (15,3)	195 (20,6)
назофарингит	156 (16,7)	170 (18,0)
головная боль	116 (12,4)	126 (13,3)
реакции в месте введения	52 (5,6)	103 (10,9)
инфекции верхних дыхательных путей	120 (12,8)	97 (10,3)
инфекции мочевыводящих путей	78 (8,3)	97 (10,3)
боль в спине	58 (6,2)	72 (7,6)
усталость	72 (7,7)	71 (7,5)
грипп	59 (6,3)	62 (6,6)
тошнота	64 (6,8)	61 (6,4)
снижение сывороточного IgM	21 (2,2)	56 (5,9)
алопеция	138 (14,7)	54 (5,7)
артралгия	44 (4,7)	49 (5,2)
диарея	111 (11,9)	49 (5,2)
боль в конечностях	66 (7,1)	46 (4,9)
депрессия	48 (5,1)	45 (4,8)
гипертензия	55 (5,9)	35 (3,7)
парестезия	52 (5,6)	27 (2,9)
Любые СНЯ	74 (7,9)	86 (9,1)
Наиболее частые СНЯ (≥1% в любой группе лечения):		
инфекции и заражения	17 (1,8)	24 (2,5)
травмы, отравления	9 (1,0)	13 (1,4)
и процедурные осложнения		
расстройства нервной системы	15 (1,6)	7 (0,7)
психические расстройства	2 (0,2)	10 (1,1)
злокачественные новообразования (НЯ и СНЯ)	4 (0,4)	5 (0,5)

4 лет лечения, а также отсутствие связи между низким уровнем лимфоцитов/нейтрофилов и риском серьезных инфекций [28, 29]. Частота инфекций не увеличивалась, и не было зафиксировано ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии или реактивации гепатита В, связанного с применением лекарственного средства. Частота случаев для злокачественных новообразований при длительном наблюдении до 5 лет составляла 0,32 (в пересчете на 100 пациенто-лет) и не увеличивались с течением времени в общей популяции, получавшей офатумумаб [30].

Пандемия COVID-19 заставила пересмотреть отношение к вакцинации пациентов, страдающих РС. И, конечно, при регистрации любого препарата особое внимание уделяется рекомендациям по возможным срокам применения вакцин. В настоящее время все рекомендованные местным календарем прививки живыми или ослабленными вакцинами необходимо провести не позднее чем за 4 нед, а инактивированными вакцинами — не позднее чем за 2 нед до начала лечения препаратом офатумумаб. Безопасность иммунизации живыми и ослабленными вакцинами на фоне терапии препаратом офатумумаб пока не изучена [31]. По последним данным, ревакцинация от COVID-19 позволяет достичь сероконверсии, измеряемой по выработке уровня нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 на фоне терапии офатумумабом, сравнимого с уровнем, который достигается при первичной вакцинации, т. е. проведенной до старта терапии [32].

Показания к применению офатумумаба

Согласно инструкции по применению лекарственного средства, препарат офатумумаб 20 мг для подкожного применения 1 раз в месяц показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с рецидивирующими формами РС с признаками активности. Если пациенту 65 лет и более, то возможно получать препарат в той же дозе, что и у других взрослых пациентов. Не требуется коррекции дозы и в зависимости от пола, массы тела, а также для пациентов с нарушением функции печени или почек [31]. Необходимо учитывать, что во время лечения препаратом и в течение 6 мес после прекращения его применения следует предохраняться от наступления беременности. При этом в отношении применения препарата в период лактации отмечается: если пациентка лечилась офатумумабом до последних нескольких месяцев беременности, можно начинать грудное вскармливание сразу после родов [31].

Препарат офатумумаб в дозе 20 мг с кратностью введения 1 раз в месяц подкожно в ходе проведенных клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с препаратом из первой линии ПИТРС. Офатумумаб удобен в применении, а именно: не требуется премедикации, и пациент может самостоятельно проводить подкожные инъекции в домашних условиях, соблюдая правила асептики и антисептики. Только первая инъекция проводится при помощи медицинского работника с целью обучения пациента и контроля за правильностью выполнения подкожных инъекций. Профиль переносимости и возможность самостоятельного применения офатумумаба позволяют пациентам соблюдать режим терапии и продолжать ее в течение длительного времени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pröbstel AK, Hauser SL. Multiple Sclerosis: B Cells Take Center Stage. *J Neuroophthalmol*. 2018 Jun;38(2):251-8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000642
2. Ruuls SR, Lammerts van Bueren JJ, van de Winkel JG, Parren PW. Novel human antibody therapeutics: the age of the Umabs. *Biotechnol J*. 2008 Oct;3(9-10):1157-71. doi: 10.1002/biot.200800110
3. Frisch ES, Pretzsch R, Weber MS. A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20 – Yet Progress Continues. *Neurotherapeutics*. 2021 Jul;18(3):1602-22. doi: 10.1007/s13311-021-01048-z. Epub 2021 Apr 20.
4. Klein C, Lammerts A, SchKfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013 Jan-Feb;5(1):22-33. doi: 10.4161/mabs.22771. Epub 2012 Dec 4.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. B-cell Depletion and Efficacy Outcomes with Ofatumumab: Subgroup Analysis from the Pooled Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. AAN 2020. Poster Session: P7.1-013
6. Kappos L, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab Versus Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 2020.
7. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):546-57. doi: 10.1056/NEJMoa1917246
8. Scalfari A, Romualdi C, Nicholas RS, et al. The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Jun 12;90(24):e2107-e2118. doi: 10.1212/WNL.0000000000005685. Epub 2018 May 16.
9. Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2023 Jul;12(7):e230016. doi: 10.57264/cer-2023-0016. Epub 2023 Jun 2.
10. Chen C, Zhang E, Zhu C, et al. Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2023 Jan-Feb;63(1):8-22.e23. doi: 10.1016/j.japh.2022.07.009. Epub 2022 Aug 1.
11. Hennessy B, Zierhut ML, Kracker H, et al. Comparative Efficacy of Relapsing Multiple Sclerosis Therapies: Model-Based Meta-Analyses for Confirmed Disability Accumulation and Annualized Relapse Rate. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Aug;64:103908. doi: 10.1016/j.msard.2022.103908. Epub 2022 May 23.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab vs Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II Trials. Presented at EAN 2020. LB62. Abstracts_LB_210x276_V2.pdf (ean.org). Available from: https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/ean/congress-2020/Present/Abstracts/Abstracts_LB_210x276_V2.pdf
13. De Seze J, Bar-Or A, Correale J, et al. Effect of Ofatumumab on Serum Immunoglobulin Levels and Infection Risk in Relapsing Multiple Sclerosis Patients from the Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. Presented at EAN 2020. LB82
14. Smith P et al. Poster P401 presented atECTRIMS 2016.
15. Smith P et al. Oral presentation S24-003 presented at AAN 2017.
16. Theil D et al. Poster P657 presented atECTRIMS 2017.
17. Graham G et al. Poster P0396 presented atACTRIMS-ECTRIMS 2020.
18. Savelieva M et al. Poster EP1624 presented atECTRIMS 2017.
19. Ocrelizumab [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; March 2017.
20. Rituximab [summary of product characteristics]. Germany: Roche; February 2020.
21. Torres JB, Roodseelaar J, Sealey M, et al. Distribution and efficacy of ofatumumab and ocrelizumab in humanized CD20 mice following subcutaneous or intravenous administration. *Front Immunol*. 2022 Jul 28;13:814064. doi: 10.3389/fimmu.2022.814064
22. Wu F, Bhansali SG, Law WC, et al. Fluorescence imaging of the lymph node uptake of proteins in mice after subcutaneous injection: molecular weight dependence. *Pharm Res*. 2012 Jul;29(7):1843-53. doi: 10.1007/s11095-012-0708-6
23. Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *AAPS J*. 2012 Sep;14(3):559-70. doi: 10.1208/s12248-012-9367-0. Epub 2012 May 23.
24. Migotto MA et al. P3.406 presented at AAN 2018.
25. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site. *Adv Ther*. 2019 Nov;36(11):2986-96. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6. Epub 2019 Oct 5.
26. Benedetti MS, Whomsley R, Poggesi I, et al. Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug Metab Rev*. 2009;41(3):344-90. doi: 10.1080/10837450902891295
27. Bigaud M, Anthony D, Lutzenburg P, et al. Comparative Pharmacology of Ofatumumab versus Ocrelizumab in Humanised-CD20 Transgenic Mice. Presented atECTRIMS 2022. P298. Available from: https://www.medcommshydhsting.com/MSKnowledgecenter/ectrims/2022/Abstracts/P298_Abstract.pdf
28. Hauser S et al. AAN 2022. Oral presentation S14.004.
29. Sacca F et al. EAN 2022. Oral presentation. OPR134.
30. Sacca F et al. Poster presented at EAN 2023; EPO-642.
31. Инструкция по медицинскому применению препарата офатумумаб ЛП-№ (001332)-(PI-RU) от 25.10.2022. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls> (дата обращения 03.11.2022). [Instructions for medical use of drug ofatumumab ЛП-№(001332)-(PI-RU) dated 10/25/2022. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls> (accessed 03.11.2022) (In Russ.)].
32. Ziemssen T, Groth M, Ettle B, Bopp T. Immune Response to SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in an Open-Label Multicenter Study in Participants with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Ofatumumab. *Vaccines (Basel)*. 2022 Dec 16;10(12):2167. doi: 10.3390/vaccines10122167

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.09.2023/16.11.2023/17.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Novartis. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Попова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

Российско-Белорусский совет экспертов «Новые возможности в терапии пациентов с рассеянным склерозом» (1 октября 2023 г.). Основные заключения первого заседания



Бойко А.Н.^{1,2}, Ващилин В.В.³, Бойко О.В.², Буняк А.Г.³, Касаткин Д.С.⁴, Коробко Д.С.^{5,6},
Куликова С.Л.³, Мазго Н.В.⁷, Маковская Н.В.⁸, Сиверцева С.А.^{9,10,11}, Смагина И.В.¹², Чернуха Т.Н.³

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²Институт клинической неврологии и отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь; ⁴кафедра нервных болезней и нейрохирургии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁵Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ⁶кафедра клинической неврологии и нейрогериатрии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁷УЗ «Минская областная клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ⁸УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр», Минск, Республика Беларусь; ⁹Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; ¹⁰кафедра неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров; ¹¹кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ¹²кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Республика Беларусь, 220114, Минск, ул. Ф. Скорины, 24; ⁴Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁵Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ⁶Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52; ⁷Республика Беларусь, 223040, Минский район, Боровлянский с/с, 201 вблизи аг. Лесной; ⁸Республика Беларусь, 220045, Минск, ул. Семашко, 10; ⁹Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1; ¹⁰Россия, 610998, Киров, ул. К. Маркса, 112; ¹¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ¹²Россия, 656038, Барнаул, просп. Ленина, 40

Представлено совместное заключение Российско-Белорусского совета экспертов «Новые возможности в терапии пациентов с рассеянным склерозом» по организации медицинской помощи, диагностике и лечению рассеянного склероза (РС) и других аутоиммунных заболеваний. В работе Совета приняли участие 12 неврологов из разных медицинских учреждений России и Беларуси. В заключении Совета особое внимание уделено двум новым оригинальным российским препаратам, изменяющим течение РС. Определено место этих препаратов в системе оказания помощи в этих странах. Сампэгинтерферон бета-1а (самПЭГ-ИФН-β1а) является эффективным и безопасным препаратом первого выбора (первой линии) при ремиттирующем течении РС. Дивозилимаб — высокоэффективный и безопасный препарат второй линии, показанный при быстро прогрессирующем и высокоактивном РС, в том числе при замене с препаратов первой и второй линии при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем (с обострениями) течении РС. Эксперты подчеркнули перспективность использования этих препаратов в комплексном лечении РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; лечение; сампэгинтерферон бета-1а; дивозилимаб.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Ващилин ВВ, Бойко ОВ, Буняк АГ, Касаткин ДС, Коробко ДС, Куликова СЛ, Мазго НВ, Маковская НВ, Сиверцева СА, Смагина ИВ, Чернуха ТН. Российско-Белорусский совет экспертов «Новые возможности в терапии пациентов с рассеянным склерозом» (1 октября 2023 г.). Основные заключения первого заседания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):146–150. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-146-150

Russian-Belarusian Expert Council “New opportunities in the treatment
of patients with multiple sclerosis” (October 1, 2023). Main conclusions of the first meeting
Boyko A.N.^{1,2}, Vashchilin V.V.³, Boyko O.V.², Bunyak A.G.³, Kasatkin D.S.⁴, Korobko D.S.^{5,6},
Kulikova S.L.³, Mazgo N.V.⁷, Makovskaya N.V.⁸, Sivertseva S.A.^{9,10,11}, Smagina I.V.¹², Chernukha T.N.³

¹Department of neurology, neurosurgery, and medical genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Institute of Clinical Neurology and Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Ministry of Health of Belarus, Minsk; ⁴Department of Nervous Diseases and Neurosurgery with the Course of Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁵Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ⁶Department of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁷Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk; ⁸Minsk Clinical Consultative and Diagnostic Center, Minsk; ⁹LLC “Neftyanik” Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen; ¹⁰Department of Neurology, Neurosurgery, and Neurorehabilitation, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov; ¹¹Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg; ¹²Department of Neurology and Neurosurgery with Advanced Professional Education Course,

Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build 10, Moscow 117997, Russia; ³24, F. Skoriny St., Minsk 220114, Belarus; ⁴5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁵130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ⁶52, Krasny Prosp., Novosibirsk 630091, Russia; ⁷201, Borovlyanskiy selovet, near Lesnoy agro-settlement, 223040, Minsk Region, Belarus; ⁸10, Semashko St., Minsk 220045, Belarus; ⁹8, Yuriya Semovskikh St., Build. 1, Tyumen 625000, Russia; ¹⁰112, Karla Marksa St., Kirov 610998, Russia; ¹¹3, Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia; ¹²40, Lenina Prosp., Barnaul 656038, Russia

A joint conclusion of the Russian-Belarusian Expert Council “New opportunities in the treatment of patients with multiple sclerosis” on the organization of medical care, diagnosis and treatment of multiple sclerosis (MS) and other autoimmune diseases is presented. 12 neurologists from different medical institutions in Russia and Belarus took part in the work of the Council. In the conclusions of the Council, special attention was paid to two new Russian original drugs, modifying the course of MS. The place of these drugs in the healthcare system of these countries was determined. Sampeginterferon beta-1a itself is an effective and safe drug of first choice (first-line treatment) for relapsing remitting MS. Divozilimab is a highly effective and safe second-line treatment indicated for rapidly progressive and highly active MS, even when substituted for a first- or second-line treatment in relapsing remitting and secondary progressive (with exacerbations) MS. The experts emphasized how promising the use of these drugs is in the complex treatment of MS.

Keywords: multiple sclerosis; treatment; sampeginterferon beta-1a; divozilimab.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Vashchilin VV, Boyko OV, Bunyak AG, Kasatkin DS, Korobko DS, Kulikova SL, Mazgo NV, Makovskaya NV, Sivertseva SA, Smagina IV, Chernukha TN. Russian-Belarusian Expert Council “New opportunities in the treatment of patients with multiple sclerosis” (October 1, 2023). Main conclusions of the first meeting. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):146–150. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-146-150

После проведения V Всероссийской конференции «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания» (юбилейный Конгресс РОКИСР, Уфа, 28–30 сентября 2023 г.) состоялось первое заседание Российско-Белорусского совета экспертов по организации медицинской помощи, диагностике и лечению рассеянного склероза (РС) и других аутоиммунных заболеваний, в работе которого приняли участие 12 неврологов из разных медицинских учреждений России и Белорусии. В результате был сделан вывод о необходимости дальнейшей работы этого Совета в этом или ином формате. Данная статья представляет собой принятое всеми участниками Совета заключение, касающееся лечения РС.

Члены Экспертного совета отметили, что РС — одна из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Заболевание является одной из наиболее частых причин инвалидизации лиц молодого возраста в мире, так как средний возраст дебюта болезни составляет от 18 до 45 лет. Распространенность заболевания неуклонно растет как в России, где данные о распространенности варьируют в зависимости от региона от 30 до 100 случаев на 100 тыс. населения, так и в Республике Беларусь, которая также относится к зоне высокого риска возникновения РС [1–3]. В 2022 г. заболеваемость РС, по данным статистического комитета Республики Беларусь, составила 64,2 случая на

100 тыс. населения. Вероятно, это связано как с успехами в диагностике и лечении, так и с истинным увеличением заболеваемости РС.

Тактика лечения пациентов с РС определяется типом течения заболевания. В последние годы ремиттирующий РС (РРС) и вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) с обострениями предложено объединить единым понятием — «РС с обострениями», или «активный РС», т. е. с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью [4]. Всем пациентам с РРС с инвалидностью по шкале Куртцке (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ≤6,5 балла, которые не соответствуют критериям быстро прогрессирующего или высокоактивного заболевания, при первом назначении ПИТРС рекомендуется максимально раннее назначение препаратов первой линии для снижения риска обострений, прогрессирования заболевания и нарастания инвалидизации. В Республике Беларусь пациенты с РС обеспечиваются ПИТРС за счет государства с 2018 г., из 1816 пациентов с РС, которым проводится терапия ПИТРС, в 2023 г. 1080 получают ПИТРС первой линии. В структуре ПИТРС первой линии среди назначений преобладают препараты из группы интерферонов β. В России 50 288 пациентов получают ПИТРС первой линии: интерферон β (ИФНβ; 51,9%), глатирамера ацетат, терифлуномид и диметилфумарат.

По мнению экспертов, препараты ИФН β , наряду с доказанной эффективностью и безопасностью, требуют частых введений, что приводит к дозозависимым побочным эффектам и низкой приверженности пациентов лечению. Повышение эффективности ИФН β возможно за счет его физико-химической трансформации. При создании инновационного российского препарата пегилированного ИФН β 1a (МНН – самПЭГ-ИФН- β 1a) применяется конъюгация ИФН β 1a с молекулами полиэтиленгликоля (ПЭГ) общей молекулярной массой 30 кДа, что увеличивает период полувыведения препарата, продолжительность его действия, снижает иммуногенность и почечный клиренс и, как следствие, значительно повышает качество жизни пациентов и приверженность проводимой терапии. Дополнительным преимуществом самПЭГ-ИФН- β 1a является внутримышечный путь введения препарата, позволяющий снизить частоту развития местных реакций [5, 6].

Эффективность и безопасность инновационного препарата компании «БИОКАД» самПЭГ-ИФН- β 1a у пациентов с РРС изучены в клиническом исследовании (КИ) II–III фазы № BCD-05402 (NCT02744222) в дозах 180 и 240 мкг при режиме введения 1 раз в 2 нед, в сравнении с плацебо и низкодозным ИФН β 1a (НИБ) в дозе 30 мкг 1 раз в неделю. СамПЭГ-ИФН- β 1a достоверно снижал активность РС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): доля пациентов без новых очагов при МРТ в T2-режиме после 52 нед составила 87,6 и 90,4% в группах препарата самПЭГ-ИФН- β 1a 180 и 240 мкг против 72,6% в группе НИБ ($p=0,0199$ и $p=0,0033$ соответственно). Во всех группах на протяжении 52 нед исследования показатели EDSS оставались стабильными, статистически значимой отрицательной динамики не наблюдалось. Среднегодовая частота обострений в течение 2-го года составила 0,16 в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 180 мкг и 0,09 – в группе самПЭГ-ИФН- β 1a 240 мкг. На 104-й неделе доля пациентов без обострений составила 77,0% (87/113) и 83,3% (95/114) в группах самПЭГ-ИФН- β 1a 180 и 240 мкг соответственно. Отрицательной динамики показателей МРТ, когнитивных функций и неврологического дефицита не было отмечено. Профиль безопасности самПЭГ-ИФН- β 1a соответствовал известному профилю безопасности терапии ИФН β , а режим дозирования препарата позволит повысить приверженность терапии за счет более редких инъекций препарата [7].

После обсуждения доказательной базы самПЭГ-ИФН- β 1a эксперты заключили, что назначение этого препарата оптимально для пациентов в возрасте 18 лет и старше с РРС с умеренной активностью при EDSS $\leq 6,5$ балла. Рекомендуются начинать лечение сразу при установлении диагноза, а также для улучшения переносимости и приверженности проводимой терапии осуществлять переключение на самПЭГ-ИФН- β 1a с других ПИТРС первой линии, в том числе с ИФН β , с учетом меньшей частоты инъекций и меньшего риска возникновения местных нежелательных реакций.

Место терапии ПИТРС второй линии определено в клинических рекомендациях и регламентирующих приказах Российской Федерации и Республики Беларусь. В то же время возможность старта терапии с высокоэффективных иммуносупрессивных ПИТРС рассматривается при индивидуальном подходе к терапии с оценкой активности заболевания, факторов прогноза и возможности раннего активного влияния на аутоиммунное нейровоспаление [4, 8].

Экспертами было отмечено, что В-клетки занимают центральное место в иммунопатогенезе РС. Интенсивное изучение роли В-клеточного звена иммунной системы способствовало открытию новых мишеней для проведения таргетной анти-В-клеточной терапии РС в качестве ПИТРС второй линии, в том числе препарата дивозилимаб (МНН).

В настоящее время в России растет количество пациентов, получающих ПИТРС второй линии: так, в 2022 г. ПИТРС второй линии получали 7,5 тыс. пациентов, в 2023 г. – около 10 тыс. пациентов. Количество пациентов, получающих анти-CD20+-терапию, составляет примерно половину от всех получающих ПИТРС второй линии: из 25,4% пациентов, получающих ПИТРС второй линии, 11,2% находятся на анти-CD20+-терапии. Данная тенденция отмечается и в Республике Беларусь. На терапии ПИТРС второй линии в 2023 г. находится 736 пациентов. Большинство из них получают финголимонд; в то же время отмечается рост анти-CD20+-терапии, и в перспективе число больных с этим вариантом лечения будет увеличиваться.

Дивозилимаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против поверхностного антигена CD20. Поскольку дивозилимаб является антителом с модифицированной схемой гликозилирования Fc-фрагмента, то, в сравнении с антителами без подобной модификации, он обладает повышенным сродством к Fc γ RIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы. Модификация позволяет более эффективно индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз. Способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Кроме того, дивозилимаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-клеток.

Другие моноклональные антитела для лечения РС не являются афукозилированными. Проведенные исследования показали, что препарат дивозилимаб обладает значительным превосходством в отношении антителозависимой цитотоксичности, а также сравнимой комплемент-зависимой цитотоксичностью по сравнению с ритуксимабом [9].

Эффективность и благоприятный профиль безопасности дивозилимаба были подтверждены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом двойном маскированном исследовании III фазы с использованием активного препарата сравнения (терифлуномид) BCD132-4/MIRAN-TIBUS у 338 взрослых пациентов с диагнозом РС с обострениями (РРС и ВПРС с обострениями) [10]. Дивозилимаб показал большую эффективность, чем терифлуномид. Обострения РС за период 48 нед терапии были у 9,5% (16/169) больных в группе дивозилимаба и у 19,5% (33/169) в группе терифлуномида ($p=0,0086$). Отношение рисков (HR) для показателя «время до первого обострения» между группами дивозилимаба и терифлуномида составило 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92) в пользу дивозилимаба, а в течение 48 нед наблюдения не было подтвержденной инвалидизации. Эта клиническая динамика подтверждалась данными МРТ. Через 48 нед терапии дивозилимабом отсутствовали очаги накопления контраста в T1-режиме, при этом в группе терифлуномида такие очаги отмечались у 20,7% (35/169) пациентов. Средние значения CUA (per scan combined unique active – совокупное количество новых, накапливающих контраст очагов на МРТ в T1-режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме, без двойного

сложения) за оцениваемый период были статистически значимо ниже в группе дивозилимаба по сравнению с группой терифлуномида: отношение скорректированных частот relaps составило 0,125 (95% ДИ 0,089–0,177).

Профиль безопасности анти-CD20+-терапии в настоящее время достаточно изучен. Наиболее часто встречающиеся инфузионные/инъекционные реакции, как правило, возникают в первые 24 ч от момента введения препарата, и частота их снижается при последующих введениях. Инфузионные реакции были отмечены у 9,5% (16/169) пациентов в группе дивозилимаба, их длительность в большинстве случаев составляла 1 день. По времени возникновения в абсолютном большинстве случаев реакции регистрировали после первого применения дивозилимаба и значительно реже — после второго и третьего введения [10]. Для профилактики данных нежелательных явлений применяются стандартные процедуры: премедикация и введение начальной дозы дивозилимаба в виде двух отдельных внутривенных инфузий по 250 мг с интервалом 2 нед.

Отклонения лабораторных и инструментальных показателей, связанные с применением дивозилимаба, были зарегистрированы в 21,3% (36/169) случаев (главным образом, изменения параметров клинического анализа крови). На момент анализа в исследовании не было зарегистрировано случаев нежелательных явлений с летальным исходом. Большинство нежелательных явлений было легкой (1-й степени) и средней (2-й степени) тяжести [10].

Эксперты заключили, что назначение дивозилимаба оптимально для следующих пациентов.

1. Пациенты с быстро прогрессирующим РРС.
2. Пациенты, получающие терапию ПИТРС первой линии, при наличии высокоактивного течения, т. е. при необходимости эскалации терапии.

3. Пациенты с ВПРС с обострениями и уровнем EDSS $\leq 6,5$ балла.
4. Пациенты, получающие терапию ПИТРС второй линии и нуждающиеся в замене по причине безопасности (например, пациенты, получающие натализумаб, с высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, индексом антител к вирусу JC $>1,5$ и длительностью терапии более 2 лет).
5. Пациенты, получающие терапию ПИТРС второй линии, при неэффективности лечения (например, переключение с окрелизумаба на основании клинической картины или данных МРТ).

Заключение

Разработка следующих в классе лекарственных препаратов (препараты «next-in-class») позволяет модифицировать структуру и механизм действия по сравнению с существующими, успешно зарекомендовавшими себя препаратами и расширить возможности терапии пациентов с РС. Портфель АО «БИОКАД» включает широкий выбор ПИТРС первой и второй линии, в том числе оригинальные препараты самПЭГ-ИФН- $\beta 1a$ и дивозилимаб, что позволит обеспечить надлежащее лечение практически всем категориям пациентов с РС. Компания ведет полный цикл создания лекарственных препаратов: от поиска молекулы и генной инженерии до массового производства и предоставления эффективных, безопасных и доступных комплексных решений в области лекарственного обеспечения. Эксперты подчеркнули необходимость совместной дальнейшей работы неврологов, специалистов по РС в рамках этого Совета и в других совместных организационных форматах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Куликов АЮ, Тищенко ДГ. Экономическое бремя рассеянного склероза в Республике Беларусь. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015;3(2):96-101. [Kulikov AYU, Tishchenko DG. Economic burden of multiple sclerosis in the Republic of Belarus. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika*. 2015;3(2):96-101 (In Russ.)].
2. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство: В 2 т. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. Т. 1. 608 с. ISBN 978-5-6044140-2-6; Т. 2. 566 с. ISBN 978-5-6044140-5-7 [Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyannyu skleroz. Nauchno-prakticheskoye rukovodstvo* [Multiple sclerosis. Scientific and practical guide]: In 2 volumes. Moscow: ROOI "Human Health"; 2020. Vol. 1. 608 p. ISBN 978-5-6044140-2-6; Vol. 2. 566 p. ISBN 978-5-6044140-5-7 (In Russ.)].
3. Смирнов ВС, Галиновская НВ. Клиническая характеристика пациентов с рассеянным склерозом по данным регистра Гомельской области. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2022;(1):124-34. [Smirnov VS, Galinovskaya NV. Clinical characteristics of patients with multiple sclerosis according to the registry of the Gomel region. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti = Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2022;(1):124-34 (In Russ.)].
4. Wiendl H, Gold R, Berger T, et al; 'Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group' (MSTCG). Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Aug 18;14:17562864211039648. doi: 10.1177/17562864211039648
5. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Дудин ВА и др. Новый пегилированный интерферон бета-1a (сампэгинтерферон бета-1a, BCD-054) в терапии ремиттирующего рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):100-9. doi: 10.17116/jnevro2019119102100 [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Dudin VA, et al. The new pegylated interferon beta-1a (sampeginterferon beta-1a, BCD-054) in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):100-9. doi: 10.17116/jnevro2019119102100 (In Russ.)].
6. Бойко АН, Бойко ОВ, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сампэгинтерферона β -1a для лечения ремиттирующего рассеянного склероза: результаты 52-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 [Boyko AN, Boyko OV, Bakhtiyarova KZ, et al. Efficacy and safety of sampeginterferon β -1a in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: results of 52 weeks of therapy in a randomized, double-blind clinical trial. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):62-71. doi: 10.17116/jnevro202212201162 (In Russ.)].
7. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Бойко ОВ и др. Долгосрочные данные по эффективности и безопасности препарата сампэгинтерферон- $\beta 1a$ у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты 104-недельного рандомизированного двойного слепого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):52-9. doi: 10.17116/jnevro202312302152

[Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Boyko OV, et al. Long-term Efficacy and Safety of Sampegiinterferon- β 1a in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: a Randomized, Double-Blind Clinical Trial 104-Week Results. *Zhurnal nevrologii i psikhii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(2):52-9. doi: 10.17116/jnevro202312302152 (In Russ.)].

8. Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics*. 2020 Jul;17(3):994-1004. doi: 10.1007/s13311-020-00847-0

9. Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА и др. Результаты I фазы клинического исследова-

ния моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):87-95. doi: 10.17116/jnevro201911910287

[Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, et al. Results of a phase 1 clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Zhurnal nevrologii i psikhii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):87-95. doi: 10.17116/jnevro201911910287 (In Russ.)].

10. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безо-

пасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):37-47. doi: 10.17116/jnevro202312304137

[Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *Zhurnal nevrologii i psikhii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(4):37-47. doi: 10.17116/jnevro202312304137 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.10.2023/23.11.2023/24.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Вашилин В.В. <http://orcid.org/0000-0001-6531-7752>
Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7153-5617>
Буняк А.Г. <https://orcid.org/0009-0005-1924-1503>
Касаткин Д.С. <http://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>
Куликова С.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7689-064X>
Мазго Н.В. <https://orcid.org/0009-0007-8183-9009>
Маковская Н.В. <https://orcid.org/0009-0007-7961-7861>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
Смагина И.В. <http://orcid.org/0000-0002-7947-4529>
Чернуха Т.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2072-2903>